

**UTEROTONIKA PROFILAKSIS DALAM
PENATALAKSANAAN AKTIF PERSALINAN KALA III
EFEKTIFITAS MISOPROSTOL PERREKTAL DAN OKSITOSIN
INTRAMUSKULAR SEBAGAI UTEROTONIKA PROFILAKSIS DALAM
PENATALAKSANAAN AKTIF PERSALINAN KALA III**



TESIS
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Memenuhi derajat Sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

Theresia Jasinta Manu
G4A 002 025

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
AGUSTUS
2004

TESIS
UTEROTONIKA PROFILAKSIS DALAM PENATALAKSANAAN AKTIF
PERSALINAN KALA III

EFEKTIVITAS MISOPROSTOL PERREKTAL DAN OKSITOSIN
INTRAMUSKULAR SEBAGAI UTEROTONIKA PROFILAKSIS DALAM
PENATALAKSANAAN AKTIF PERSALINAN KALA III

Disusun oleh

Theresia Jasinta Manu

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 16 Agustus 2004

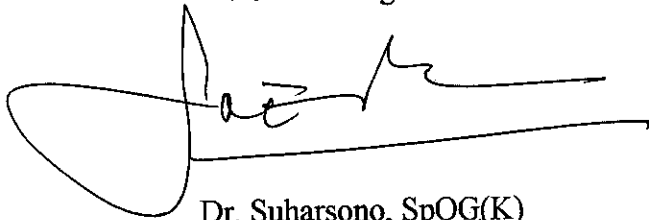
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

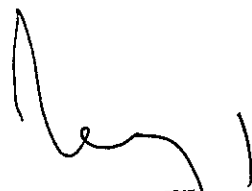
Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua



Dr. Suharsono, SpOG(K)

NIP. 130 354 875



Dr. Bambang Wibowo, SpOG(K)

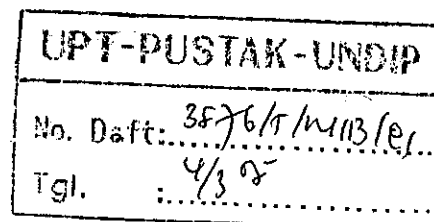
NIP. 140 221 586



Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik,

Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K)

NIP. 130 352 549



KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan kesempatan bagi saya menyelesaikan Tesis dengan Judul “Uterotonika Profilaksis Dalam Penalaksanaan Aktif Persalinan Kala III “.Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang untuk mendapatkan gelar magister .

Dari sanubari saya yang terdalam dengan ketulusan hati dan rasa hormat, saya mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah secara langsung maupun tidak langsung membantu dan membimbing saya selama mengikuti Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang dan juga selama saya melaksanakan dan menyelesaikan tesis ini, khususnya saya tujukan kepada :

1. **Prof. Dr. Noor Pramono, M.Med.Sc,SpOG(K)** selaku Ketua Bagian / Kepala SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi, Semarang yang telah memberikan kesempatan dan membimbing saya selama mengikuti pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi.
2. **Dr. Suprijono K, SpOG,(K)** selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang selalu membimbing dan mengarahkan saya agar dapat meningkatkan pengetahuan dan ketrampilan dalam Obstetri dan Ginekologi.
3. **Dr. Suharsono, SpOG(K)** dan **Dr. Bambang Wibowo, SpOG(K)** yang selaku pembimbing saya selama ini dengan penuh kesabaran dan ketekunan mereka telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.
4. **Prof. Dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG(K)** dan **Prof. Dr. Untung Praptohardjo, SpOG(K)** selaku Guru besar di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang

- dengan kearifan, arahan kepada saya selama mengikuti pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi.
5. **Prof. DR. Dr. Socharjo Hadisaputro, Sp.PD** selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang membuka peluang kepada siapa saja yang memenuhi syarat untuk meningkatkan ilmu pengetahuan.
 6. **Dekan Bapak Direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang serta Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP** yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.
 7. **Prof. Dr. H.Soebowo, Sp.PA(K)** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.
 8. **Prof. DR. Dr.Tjahjono, Sp.PA,FIAC** selaku pengelola Program Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.
 9. Kepada semua guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik selaku nara sumber yang telah senantiasa memberikan pengarahan, referensi dan dorongan moril selama mengikuti pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
 10. Seluruh Staf Bagian Obstetri dan Ginekologi, Bagian Patologi Anatomi, Ilmu Kesehatan Anak, Ilmu Bedah, Anestesiologi, serta Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan bekal pengetahuan dan ketrampilan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi.
 11. Seluruh keluarga terutama kedua orang tua saya Ayahanda almarhum **Damianus Manu** dan Ibunda **Elisabeth Barantian** yang telah dengan sabar membantu dan memberi semangat selama menyelesaikan pendidikan ini.
 12. Sejawat residen Bagian Obstetri dan Ginekologi, Bidan dan Paramedis Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang yang telah membantu dan memberikan kerjasama yang baik selama saya mengikuti pendidikan .

Segala kritik dan saran yang disampaikan untuk tulisan ini sangat kami harapkan, karena kami sadar tulisan ini jauh dari sempurna karena keterbatasan kami. Kami berharap semoga tesis ini dapat bermamfaat untuk pengembangan pelayanan Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang

Semarang, Agustus 2004

Theresia Jasinta Manu

ABSTRAK

Angka kematian ibu (AKI) karena perdarahan pasca persalinan di negara berkembang termasuk Indonesia masih cukup tinggi maka merupakan hal yang penting untuk memikirkan setiap tindakan yang dapat menurunkan kejadian ini. Untuk itu perlu diupayakan pengembangan jenis uterotonika alternatif yang memiliki efektifitas yang tidak berbeda namun dapat mengatasi kelemahan preparat oksitosin.

Misoprostol- suatu analog sintetik prostaglandin E_1 merupakan derivat prostaglandin yang mungkin dapat menjadi alternatif dalam profilaksis perdarahan pasca persalinan.

Tujuan penelitian ini untuk membandingkan efektifitas penggunaan tablet misoprostol perrektal dengan injeksi oksitosin intramuskular terhadap perdarahan kala III dan IV serta mengetahui efek samping yang mungkin timbul akibat pemakaian obat misoprostol tersebut. Diharapkan misoprostol dapat merupakan obat alternatif yang memiliki efektifitas yang sama dengan oksitosin. Dilakukan penelitian secara prospektif-uji klinik acak terkontrol pada 80 persalinan di Bagian / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro-RSUP Dr.Kariadi, mulai Januari hingga Maret 2003. Pengolahan data menggunakan SPSS 10.0 for windows.

Didapatkan jumlah perdarahan selama kala III dan kala IV dengan misoprostol $192,40 \pm 76,66$ ml lebih sedikit dari oksitosin ($210,13 \pm 61,86$) ml. Lama timbulnya kontraksi dari misoprostol lebih cepat daripada oksitosin ($1,405 \pm 0,408$ menit vs $2,063 \pm 0,632$ menit), yang secara statistik berbeda secara bermakna ($p=0.000$). Secara klinis sama. Efek samping yang ditemukan pada misoprostol lebih sedikit daripada oksitosin, tapi secara klinis kedua kelompok sama.

Dapat disimpulkan bahwa misoprostol perrektal sebagai uterotonika profilaksis dalam penatalaksanaan aktif persalinan kala III memiliki efektifitas yang sama dengan oksitosin dalam mengurangi jumlah perdarahan dan efek samping

Kata kunci : Uterotonika, Penatalaksanaan aktif persalinan kala III, Perdarahan pasca persalinan .

ABSTRACT

Post partum hemorrhage is one of the leading causes of maternal mortality in developing countries such as Indonesia. It needs further assessment to lower the maternal mortality rate. Alternative uterotonic agents with high efficacy were developed in conjunction with same limitative action of oxytocin.

Misoprostol is an E₁ prostaglandin analogue synthetic derivate that might act as an alternative agent in preventing post partum hemorrhage.

The purpose of this study is to compare the efficacy of rectal administration of Misoprostol with muscular injection of oxytocin for the management of post partum haemorrhage during 3rd and 4th stage of labor. Side effects were then recorded. A prospective randomized controlled trial was performed on 80 women delivered at the obstetric ward, Diponegoro University Faculty of Medicine, Dr. Kariadi Hospital started from January 2003 until March 2003. Data were statiscally calculated using SPSS 10.0 for windows.

Third and fourth stage bleeding management with misoprostol were 192.40 ± 76.66 ml lower than oxytocin (210.13 ± 61.86 ml). Misoprostol's onset of contraction were more repid than oxytocin (1.45 ± 0.408 min v.s 2.063 ± 0.632 min. $p=0.000$). Misoprostol had fewer side effects than oxytocin, but clinically has similar sede effect.

It is concluded that rectal administration of misoprostol has similar efficacy with oxytocin as prophylactic uterotonic agent in 3th stage active management in lowering the amount of bleeding and side effects.

Key word : Uterotonic, 3th stage active management, post partum haemorrhage.

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	iii
Kata Pengantar	v
Abstrak	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
I. PENDAHULUAN	
1. Latar belakang	1
2. Permasalahan	5
3. Keaslian penelitian	5
4. Tujuan penelitian	7
5. Manfaat penelitian	8
II. TINJAUAN PUSTAKA	
1. Kala III Persalinan	9
1.1. Penatalaksanaan Kala III Persalinan	12
2. Fisiologi Kontraksi Rahim	16
2.1. Elemen-Elemen Uterus	17
2.2. Pengaturan Molekuler Kontraksi Otot Polos	18
2.3. Faktor-Faktor Pengatur Pada Miometrium	21
3. Perdarahan Pasca Persalinan	21
4. Oksitosin Oksitosin	23
4.1. Struktur / Susunan Kimia	24
4.2. Farmakokinetika Oksitosin	25
4.3. Cara Kerja	26
4.4. Indikasi Dan Penggunaan	27
4.5. Efek Samping Oksitosin	27
5. Misoprostol	28
5.1. Farmakologi	28
5.1.1. Farmakokinetika Misoprostol	30

5.2. Cara Kerja	32
5.3. Indikasi Dan Penggunaan	33
5.4. Kontraindikasi	37
5.5. Efek Samping	37
6. Kerangka Teori	39
7. Kerangka Konsep	40
III. HIPOTESIS	41
IV. CARA PENELITIAN	42
1. Rancangan Penelitian	42
2. Tempat Penelitian	42
3. Waktu Penelitian	42
4. Subyek Penelitian	42
5. Syarat Penerimaan Sampel	42
6. Syarat Penolakan Sampel	43
7. Besar Sampel	43
8. Cara Pemilihan Sampel	46
9. Proses Penelitian	47
10. Variabel Penelitian	48
11. Alat-alat Yang Digunakan	49
12. Obat-obat Yang Digunakan	49
13. Pengolahan Dan Analisis Data	49
14. Definisi Operasional	50
15. Etika Penelitian	51
16. Alur Penelitian	52
V. HASIL PENELITIAN	
1. Karakteristik Penderita	53
2. Jumlah Perdarahan Kala III dan IV	54
3. Waktu timbulnya kontraksi	55
4. Efek Samping dari Misoprostol dan Oksitosin	56

VI.	PEMBAHASAN	59
1.	Jumlah Perdarahan Pasca Persalinan Sampai Kala IV	59
2.	Efek Samping	64
3.	Keadaan Persalinan Kala III	65
4.	Pemilihan Obat	66
VII.	SIMPULAN	68
VIII.	SARAN	69
	Daftar Pustaka	70
	Lampiran	78

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian	54
Tabel 2. Jumlah perdarahan selama kala III dan IV menurut jenis uterotonika	55
Tabel 3. Lama timbulnya kontraksi menurut jenis uterotonika	56
Tabel 4. Efek samping dari misoprostol dan oksitosin	57
Tabel 5. Efek samping dari misoprostol dan oksitosin	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Proses pelepasan plasenta	10
Gambar 2. Pengaturan metabolik dari kontraksi otot polos	20
Gambar 3. Pengaturan metabolik dari relaksasi otot polos	21
Gambar 4. Susunan kimia oksitosin dan ADH	25
Gambar 5. Struktur misoprostol	29
Gambar 6. Jumlah perdarahan selama kala III dan kala IV menurut jenis uterotonika	55
Gambar 7. Efek samping dari misoprostol dan oksitosin	58

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, Agustus 2004

Penulis

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Perdarahan pasca persalinan merupakan penyebab kesakitan dan kematian ibu yang utama ¹. Menurut survei Demografi dan Kesehatan Indonesia pada tahun 2002 angka kematian ibu adalah 307 per 100.000 kelahiran hidup ². Dan di Jawa Tengah berdasar Sensus Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1995, angka kematian ibu adalah 373³.

Setiap tahun sekitar 600.000. wanita di seluruh dunia meninggal selama atau segera sesudah Kala III persalinan ⁴. Perdarahan pasca persalinan berperan pada 30-35 % kematian ibu yang disebabkan oleh perdarahan. Perdarahan pasca persalinan sering terjadi karena kelemahan kontraksi rahim setelah melahirkan dan keadaan ini biasanya terjadi pada ibu yang sudah sering melahirkan. Atonia uteri merupakan penyebab tersering , dan lebih dari 50% perdarahan pasca persalinan disebabkan keadaan ini ⁵⁻⁸.

Penelitian di RSUP Dr. Kariadi mengenai perdarahan pasca persalinan selama 5 tahun periode 1986-1990, mendapatkan 100 kasus perdarahan pasca persalinan dengan menggunakan oksitosin sebagai uterotonika dan kematian ibu karena perdarahan pasca persalinan sebesar 20%, dimana 75% diantaranya disebabkan karena atonia uteri ⁹. Penelitian pada tempat yang sama periode tahun 1996-1998, mendapatkan angka kematian ibu sebesar 250 per 100.000 kelahiran hidup, dan 24% diantaranya disebabkan karena perdarahan ¹⁰.

Perdarahan pasca persalinan yang disebabkan atonia uteri, merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu yang sebenarnya sebagian besar dapat dicegah sehingga kematian ibu dapat dihindarkan^{6-8,11}. Penatalaksanaan aktif kala III yang terdiri dari penjepitan tali pusat, pemberian uterotonika profilaksis dan penarikan tali pusat secara terkontrol telah dibuktikan menurunkan angka kejadian perdarahan pasca persalinan secara bermakna bila dibandingkan dengan penatalaksanaan secara fisiologis^{1,12-14}. Menurunkan jumlah kehilangan darah tidak hanya mengurangi risiko kematian ibu, namun juga menghindarkan dari risiko kesakitan, seperti tindakan operatif, anemi, transfusi dan lain-lain.

Untuk mencegah perdarahan pasca persalinan dapat diberikan obat golongan uterotonika seperti oksitosin, syntometrin, metilergometrin intramuskular atau intravena yang dapat merangsang uterus untuk mengadakan kontraksi dan retraksi yang memadai⁷.

Sesuai acuan nasional, penatalaksanaan aktif kala III dimana kala uri (pengeluaran plasenta) ditangani secara aktif. Pengertian aktif disini adalah dengan segera memberikan oksitosin 10 U intra muskular segera setelah bayi lahir dan melakukan traksi terkendali pada tali pusat agar pelepasan plasenta segera terjadi². Pemberian oksitosin untuk merangsang uterus berkontraksi, juga mempercepat pelepasan plasenta¹³.

Beberapa kelemahan pemberian oksitosin adalah rute parenteral yang membutuhkan jarum dan alat suntik, penyimpanannya dianjurkan pada tempat khusus, dengan suhu 2-8 °C dan terlindung dari cahaya^{1,15-17}. Situasi pelayanan kebidanan di lapangan terutama yang dilakukan oleh bidan desa tidak

memungkinkan pengadaan dan penyimpanan oksitosin pada suhu 2-8 ° C, sehingga sediaan oksitosin ini kemungkinan akan terjadi penurunan aktifitas saat digunakan. Sehingga perlu diupayakan pengembangan uterotonika profilaksis alternatif yang dapat mempunyai efektifitas yang tidak berbeda, namun dapat mengatasi kelemahan uterotonika injeksi. Alternatif yang tersedia adalah penggunaan preparat oral atau perrektal dari misoprostol sebagai alternatif pengganti untuk digunakan sebagai uterotonika profilaksis untuk tujuan pencegahan perdarahan pasca persalinan^{15,18-19}.

Misoprostol suatu analog sintetik prostaglandin E₁, merupakan derivat prostaglandin pertama yang aktif pada pemakaian oral untuk terapi ulkus pepticum, juga mempunyai potensi sebagai uterotonika²⁰. Beberapa peneliti telah meneliti efek misoprostol untuk pencegahan perdarahan pasca persalinan. Pada pemberian perrektal, waktu paruhnya kurang dari 30 menit dan kadar puncaknya kurang dari 15 menit. Efek bertingkat untuk mencapai kadar maksimum pada 60-120 menit²¹. Pada penelitian ditemukan dalam waktu tiga menit setelah pemberian misoprostol perrektal segera setelah bayi lahir, uterus sudah berkontraksi dengan baik¹. Telah diteliti penggunaan misoprostol 600 µg secara oral untuk pencegahan perdarahan pasca persalinan dan didapatkan 6% kejadian perdarahan pasca persalinan dengan efek samping menggigil 62%, muntah 8%, dan diare 3%¹⁸.

Pada perbandingan penggunaan misoprostol 500 ug secara oral dengan oksitosin injeksi sebagai standart untuk pencegahan perdarahan pasca persalinan didapatkan kejadian perdarahan pasca persalinan 12% dengan penggunaan

misoprostol dan 11% dengan pemberian oksitosin yang tidak berbeda bermakna dengan efek samping mual 33%, muntah 20%, menggigil 10% pada pemberian misoprostol secara oral²².

Sejauh ini efek samping yang bisa timbul akibat pemakaian misoprostol adalah diare (13%), sakit perut (7%), nausea (3,2%), flatulens (2,9%), sakit kepala (2,4%), dispepsi (2,0%), muntah (1,3%), konstipasi (1,1%), *vaginal spotting* (0,7%), kesemutan (0,6%), menoragi (0,5%). Komplikasi pada trimester I adalah abortus spontan (11%), serta perdarahan pervaginam (41%)^{20,23-24}. Pada penelitian dengan pemberian misoprostol 400 µg perrektal ditemukan efek samping muntah (0,37%), nyeri perut ringan (0,37%), menggigil (2,9%)¹. Pada penelitian di Surabaya ditemukan komplikasi menggigil (3%), dan nyeri perut ringan (1%)¹⁵, sedangkan pada penelitian di Bandung yang membandingkan penggunaan misoprostol 400 µg, 600 µg perrektal dengan oksitosin sebagai standar dalam pengelolaan perdarahan pasca persalinan ditemukan efek samping mules (5%) dan sakit kepala (2,5%) pada penggunaan misoprostol 600 µg perrektal dan mual (7,5%), mules (5%), sakit kepala (2,5%) pada pemberian oksitosin²³.

Efek samping dari oksitosin dapat berupa efek pada kardiovaskular berupa vasodilatasi sehingga terjadi penurunan tekanan darah, peningkatan denyut jantung, meningkatkan curah jantung^{7,23,25}.

Sampai sekarang penggunaan misoprostol sebagai bahan untuk uterotonika dalam mencegah perdarahan pasca persalinan masih merupakan perdebatan, karena itu perlu dilakukan penelitian yang membandingkannya dengan bahan yang sudah diakui. Beberapa peneliti menyatakan misoprostol baik

untuk digunakan sebagai uterotonika profilaksis dalam pencegahan perdarahan pasca persalinan yang dapat diberikan perrektal^{1,18,22}. Dengan ditemukannya efek samping pada saluran pencernaan seperti mual, muntah, dan diare pada pemberian secara oral maka penulis bermaksud melakukan penelitian pemberian misoprostol perrektal untuk pencegahan perdarahan pasca persalinan dalam penanganan aktif kala III.

I. 2 Permasalahan

Berdasarkan uraian di atas, diajukan permasalahan sebagai berikut :

- a. Apakah penggunaan tablet misoprostol perrektal pada awal kala III segera setelah bayi lahir, sama efektifnya dalam mengurangi jumlah perdarahan pasca persalinan, dibandingkan dengan injeksi oksitosin 10 U intramuskular ?
- b. Apakah efek samping misoprostol perrektal lebih sedikit dibandingkan dengan oksitosin bila digunakan untuk memperbaiki kontraksi rahim sehingga mengurangi jumlah perdarahan pasca persalinan ?

I. 3 Keaslian penelitian

Penelitian mengenai penggunaan misoprostol perrektal untuk memperbaiki kontraksi rahim dalam mencegah perdarahan pasca persalinan sudah dilakukan oleh beberapa peneliti, baik sebagai penelitian pendahuluan maupun sebagai uji klinik dengan uterotonika injeksi dan hasil dari penelitian tersebut masih beragam.

Penelitian –penelitian yang sudah dilakukan dengan membandingkan pemberian misoprostol dengan oksitosin sebagai uterotonika standart dalam pengelolaan kala III secara aktif adalah :

1. Suwardi,1999 Surabaya. Laporan Penelitian :

Perbandingan management aktif persalinan kala III antara oksitosin IM dengan misoprostol per rektal . Metode : Prospektif eksperimental dengan randomisasi.

Kesimpulan : Efektifitas misoprostol perrektal 600 ug tidak berbeda dengan oksitosin IM untuk penatalaksanaan aktif persalinan kala III.

2. Arief Setiawan, 2001, Bandung. Laporan penelitian. Perbandingan efektifitas tablet misoprostol perrektal dengan injeksi oksitosin IM sebagai uterotonika profilaksis perdarahan pasca persalinan. Metode : Uji klinik secara acak.

Kesimpulan : Misoprostol 600 ug perrektal menghasilkan jumlah perdarahan yang paling sedikit dibandingkan dengan misoprostol 400 ug dan oksitosin 10 IU intra muskular.

3. Anthonny A. Bamingboye,et al. 1998, Johannesburg, South Africa.

Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage ; A placebo-controlled trial. Metode : randomised, plasebo controlled

Kesimpulan : Penggunaan misoprostol 400 ug perrektal dapat ditoleransi dan secara statistik tidak signifikan untuk mengurangi perdarahan pasca persalinan.

4. Caliskan E, et al, Ankara, Turki. Is rectal misoprostol really effective in

treatment of third stage of labor ? A randomised controlled trial.

Kesimpulan : Misoprostol perrektal lebih kurang efektif dibandingkan dengan oksitosin dan metergin dalam pencegahan perdarahan pasca persalinan.

Kesimpulan : Penggunaan misoprostol 400 ug rektal dapat ditoleransi dan secara statistik tidak signifikan untuk mengurangi perdarahan pasca persalinan.

Sampai saat ini penelitian mengenai penggunaan misoprostol 600 µg per rektal dibandingkan dengan injeksi oksitosin 10 U dalam penanganan aktif kala III persalinan belum pernah dilakukan di RSUP Dr.Kariadi khususnya, dan di Semarang pada umumnya.

I. 4 Tujuan penelitian

a. Tujuan umum :

Membandingkan penggunaan misoprostol dan oksitosin pada penanganan aktif kala III dan membandingkan jumlah perdarahan kala III dan IV.

b. Tujuan khusus:

- Membandingkan efektifitas penggunaan tablet misoprostol 600 ug perrektal dengan injeksi oksitosin 10 U intramuskular terhadap perdarahan kala III dan kala IV .
- Mengetahui efek samping yang mungkin timbul akibat pemakaian obat tersebut.

I. 5 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan salah satu pertimbangan dalam pengelolaan aktif kala III sebagai profilaksis perdarahan pasca persalinan di RSUP Dr. Kariadi sehingga dapat memperbaiki pelayanan kebidanan, khususnya dipakai sebagai profilaksis perdarahan pasca persalinan, sehingga dapat mengurangi morbiditas pada kala III dan kala IV.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

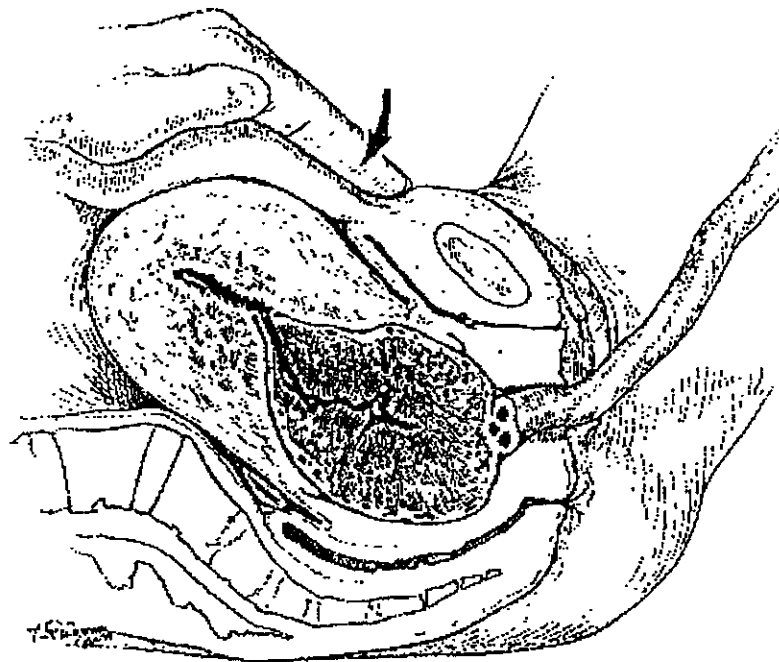
Kematian ibu masih merupakan masalah terutama di negara berkembang, WHO memperkirakan 600.000 wanita meninggal setiap tahun yang berhubungan dengan proses persalinan, penyebab utamanya adalah perdarahan pasca persalinan dan sebagian besar kematian terjadi di negara berkembang ^{4,5}. Perdarahan pasca persalinan berperan pada 30-35% kematian ibu dan lebih dari 50% perdarahan pasca persalinan disebabkan oleh atonia uteri ⁵⁻⁸. Sehingga persalinan kala III perlu penanganan yang lebih adekuat dan tidak kalah pentingnya dengan persalinan pada kala I dan II, oleh karena pada kala III ini ada risiko untuk terjadinya terjadinya perdarahan pasca persalinan yang bisa mengancam keselamatan ibu yang baru melahirkan ⁶⁻⁸.

II. 1 Kala III persalinan

Kala III persalinan dimulai sejak bayi lahir sampai plasenta lahir. Proses normal dari kala III persalinan terdiri dari pelepasan plasenta dan pengeluaran plasenta. Setelah bayi lahir, rahim akan berkontraksi kemudian dengan cepat memperkecil ukurannya sehingga perubahan ini akan menyebabkan kontraksi pada tempat insersi plasenta ^{6-7,12-13}.

Dengan berkurangnya luas tempat insersi, plasenta tertekan dan darah yang ada didalam ruang antar vili masuk kembali kedalam vena yang terletak di lapisan spongiosa sehingga terjadi kongesti. Vena-vena tersebut tetap dalam tekanan dari lapisan otot rahim yang mengalami retraksi sehingga darah didalamnya kembali masuk kedalam sirkulasi maternal. Selama proses ini tali

pusat tetap berdenyut dan sebagian sisa darah janin didalam plasenta dipompa balik ke janin sehingga membuat dinding plasenta menjadi tebal. Pada saat rahim berkontraksi lagi, vena-vena yang terbungkus tadi terbuka dan sejumlah kecil darah akan menyebabkan robeknya septa-septa yang sangat tipis pada lapisan spongiosa sehingga lapisan ini terlepas dari rahim. Lapisan otot yang mengelilingi pembuluh-pembuluh darah maternal didalam otot rahim secara simultan melepaskan bagian akhir yang robek dari tempat lekatnya plasenta, sehingga darah yang keluar hanya sedikit. Jika proses ini lemah, seluruh proses ini tidak akan terjadi sehingga menimbulkan retensio plasenta dan perdarahan dalam kala III. Secara normal plasenta akan terlepas dari bagian tengah dan terlipat dengan bagiannya sendiri, melepaskan selaputnya lalu turun ke bagian bawah rahim⁶⁻⁸.



Gambar 1. Proses pelepasan plasenta⁷.

Setelah bayi lahir, rongga uterus hampir hilang dan organ tersebut berupa suatu masa otot padat, yang dindingnya beberapa sentimeter tebalnya diatas segmen bawah , dan fundus berada tepat dibawah umbilicus. Pengecilan mendadak ukuran uterus ini disertai dengan mengecilnya daerah tempat perlekatan plasenta. Agar plasenta menyesuaikan diri dengan daerah yang menyempit ini, ketebalannya bertambah , tetapi karena kecilnya elastisitas plasenta, sehingga organ dipaksa untuk lepas. Pelepasan plasenta terutama disebabkan karena disproporsi yang tercipta antara ukuran plasenta yang tidak berubah dan berkurangnya ukuran tempat implantasi dibawahnya⁷.

Pengelupasan plasenta sangat dipermudah oleh sifat struktur desidua spongiosa yang longgar. Karena pelepasannya berlanjut, terbentuklah suatu hematoma antara plasenta yang terlepas dan sisa desidua, dimana pembentukan hematoma ini merupakan akibat dari pelepasan plasenta. Hematoma dapat pula mempercepat proses pengeluaran. Karena pelepasan plasenta melalui lapisan spongiosa decidua, bagian desidua tersebut ikut terbangun bersama plasenta, sementara sisanya menempel di miometrium⁷.

Dengan sangat berkurangnya luas permukaan rongga uterus secara bersamaan menyebabkan selaput janin (amniokorion) dan desidua parietal menjadi terlipat-lipat sehingga menambah ketebalan lapisan tersebut dari kurang dari 1 mm menjadi 3-4 mm. Selaput-selaput tersebut biasanya tetap *in situ* sampai pelepasan plasenta hampir lengkap. Kemudian selaput ini mengelupas dari dinding uterus, sebagian karena kontraksi miometrium yang berlangsung terus dan

sebagian karena tarikan oleh plasenta yang telah lepas, yang berada di segmen bawah uterus yang kendur atau di bagian atas vagina⁷.

Setelah plasenta lepas, selaput janin dan tali pusat harus dilahirkan dengan tenaga mendedan dibantu tarikan ringan tali pusat. Pada saat plasenta dilahirkan rahim terus mengecil selanjutnya kontraksi otot-otot oblik menjamin tidak akan terjadi perdarahan lagi. Proses ini selanjutnya dibantu saat bayi disusukan sehingga oksitosin endogen dilepaskan⁶⁻⁷. Disamping itu terjadi peningkatan kadar prostaglandin PGF pada setiap persalinan yang membuat rahim berkontraksi, walaupun tidak digunakan oksitosin. Mulai kala I dengan kadar 244 pg/mL kemudian sampai 728 pg/mL pada kala II persalinan dan mencapai kadar maksimum 5 menit setelah bayi lahir yaitu 1269 pg/mL. Selanjutnya kadar tersebut berkurang sedikit setelah plasenta lahir menjadi 948 pg/mL dan kemudian kadarnya kembali seperti kala I dalam 2 jam setelah plasenta lahir²³.

II.1.1 Penatalaksanaan persalinan kala III

Tanda-tanda klasik pelepasan plasenta ialah keluarnya darah, naiknya fundus, dan memanjangnya tali pusat, sebenarnya bukan merupakan tanda-tanda pelepasan plasenta melainkan jatuhnya plasenta yang sudah terlepas ke segmen bawah rahim atau ke vagina⁷.

Terdapat 2 cara penatalaksanaan persalinan kala III yaitu penatalaksanaan secara konservatif dan secara aktif. Penatalaksanaan secara konservatif yaitu penatalaksanaan persalinan kala III tanpa dilakukan manipulasi pada persalinan plasenta dan tanpa diberikan obat uterotonika profilaksis, sedangkan

penatalaksanaan secara aktif yaitu penatalaksanaan persalinan kala III untuk membantu menghindarkan terjadinya perdarahan pasca persalinan. Penatalaksanaan aktif kala III meliputi pemberian oksitosin dengan segera, pengendalian tarikan pada tali pusat dan pemijatan uterus segera setelah plasenta lahir^{7-8,12-13}.

Pemberian oksitosin pada penatalaksanaan aktif kala III persalinan untuk merangsang uterus berkontraksi yang juga mempercepat pelepasan plasenta. Oksitosin 10 U intramuskular dapat diberikan dalam 2 menit setelah kelahiran bayi atau dapat diberikan ketika kelahiran bahu depan bayi dengan memastikan hanya ada bayi tunggal. Melakukan penegangan tali pusat terkendali atau PTT akan mempercepat kelahiran plasenta begitu sudah terlepas dengan cara satu tangan diletakkan pada korpus uteri tepat diatas simfisis pubis dan selama kontraksi tangan mendorong korpus uteri dengan gerakan dorso kranial-kearah kepala ibu. Tangan yang satu memegang tali pusat dekat pembukaan vagina dan melakukan pembukaan vagina dan melakukan tarikan tali pusat yang terus menerus, dalam tegangan yang sama dengan tangan ke uterus selama kontraksi. Peregang tali pusat terkendali dilakukan hanya selama uterus berkontraksi. Pemijatan pada uterus dilakukan setelah plasenta dan selaputnya dilahirkan, dimana pemijatan pada fundus agar menimbulkan kontraksi dan dapat mengurangi perdarahan pasca persalinan¹²⁻¹³.

Kedua cara tersebut mempunyai keuntungan dan kerugian, pada penatalaksanaan secara konservatif keuntungannya adalah kita tidak mengganggu proses fisiologis dan tidak perlu menyediakan obat dan alat-alat khusus dengan

kerugiannya terjadi perdarahan pasca persalinan yang lebih banyak. Keuntungan pada penatalaksanaan persalinan kala III secara aktif adalah kala III lebih pendek dan kejadian pasca persalinan lebih kecil, kerugiannya adalah harus menyediakan obat uterotonika dan alat-alat khusus lainnya serta mengganggu proses fisiologis yang sedang berlangsung²⁶.

Penatalaksanaan persalinan kala III masih kontroversi, masing-masing negara dan instansi tidak ada kesamaan, begitu juga dengan pemakaian uterotonika profilaksis apakah diberikan sebelum plasenta lahir atau setelah plasenta lahir. Di Amerika Serikat penatalaksanaan persalinan kala III secara fisiologis dan diberikan oksitosin profilaksis yang diencerkan secara intravena setelah plasenta lahir, sedangkan di Kanada 52% dokter kebidanan melakukan penatalaksanaan persalinan kala III secara aktif dengan memberikan oksitosin pada saat bayi lahir sedangkan di Texas 92% dokter kebidanan memberikan secara rutin oksitosin setelah bayi lahir²⁷.

Penelitian lain membandingkan penatalaksanaan persalinan kala III secara fisiologis dan secara aktif dengan syntometrin atau oksitosin setelah bahu depan bayi lahir dan plasenta dilahirkan secara Brandt Andrew, didapatkan angka kejadian perdarahan pasca persalinan pada penatalaksanaan aktif sebanyak 7% dan secara fisiologis 17%, lamanya persalinan kala III pada penatalaksanaan kala III pada penatalaksanaan aktif 5 menit dan cara fisiologis 15 menit, kejadian retensio plasenta pada penatalaksanaan aktif 3 % dan penatalaksanaan fisiologis 25 %¹⁴.

Penelitian lain yang membandingkan penatalaksanaan persalinan kala III dengan cara aktif dengan memberikan oksitosin 10 IU saat bahu depan bayi lahir dan plasenta dilahirkan secara Brandt Andrews dan intervensi minimal (Plasenta dilahirkan secara fisiologis dan diberikan oksitosin 10 U dilarutkan dalam 500 mL NaCl intravena pelan-pelan setelah plasenta lahir), didapatkan kejadian perdarahan pasca persalinan lebih rendah pada cara aktif (5,8% vs 11%, berbeda secara bermakna).

Lama kala III pada cara aktif rata-rata 4 menit dan pada intervensi minimal rata-rata 14 menit. Kejadian retensio plasenta pada cara aktif 1,6% dan pada intervensi minimal 4,5%, dan pemakaian uterotonika tambahan juga lebih sedikit pada cara aktif 2,3% dibanding pada intervensi minimal 5,1% dan ini berbeda secara bermakna²⁷

Peneliti yang lainnya meneliti perbandingan penatalaksanaan kala III persalinan antara penanganan aktif dan fisiologis, didapatkan kejadian perdarahan pasca persalinan secara bermakna lebih rendah pada cara aktif 6,8% dibanding fisiologis 16,5%, lamanya kala III pada cara aktif 8 menit dan pada cara fisiologis 15 menit dan pemakaian uterotonika tambahan secara bermakna lebih banyak pada cara fisiologis, sedangkan kejadian retensio plasenta tidak berbeda bermakna²⁸

Penelitian yang membandingkan penatalaksanaan persalinan kala III dengan memakai oksitosin dan syntometrin yang diberikan segera setelah kepala bayi lahir dan setelah plasenta lahir, didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara pemberian oksitosin dengan syntometrin terhadap terjadinya perdarahan

pasca persalinan . Pada pasien yang diberikan uterotonika segera setelah kepala bayi lahir kejadian perdarahan pasca persalinan secara bermakna lebih rendah jika dibandingkan dengan pemberian uterotonika setelah plasenta lahir ²⁹.

Penelitian klinik lain yang dilakukan di Dubin pada tahun 1990 pada wanita-wanita yang mempunyai risiko rendah untuk terjadinya perdarahan pasca persalinan, sebagian dari wanita menerima ergometrin 0,5 mg intra vena dan sebagian tanpa oksitosin. Dari hasil penelitian rata-rata perdarahan sampai kala IV adalah $148,9 \pm 127,1$ mL dan $234,8 \pm 223,9$ mL masing-masing untuk kelompok ergometrin dan kelompok tanpa oksitosin, hasil ini memang bermakna diantara keduanya, akan tetapi perdarahan yang terjadi tidak mencapai 500 mL. Rata-rata lama kala III adalah $11,26 \pm 19,62$ menit untuk kelompok ergometrin dan $11,56 \pm 8,41$ menit untuk kelompok kontrol. Tanpa pemakaian oksitosin ternyata rata-rata lamanya kala III tidak mencapai 30 menit ³⁰. Walaupun perdarahan pasca persalinan selalu merupakan komplikasi yang serius, kelihatannya pada wanita yang tergolong risiko rendah kejadiannya tidak akan berat.

II.2 FISILOGI KONTRAKSI UTERUS.

Peristiwa akhir pada inisiasi kontraksi uterus adalah meningkatnya konsentrasi intraseluler ion kalsium (Ca^{2+}) dalam sel-sel otot polos miometrium sebagai respon terhadap kerja uterotonin. Translokasi kalsium yang tergantung pada energi ATP ke bentuk simpanan di dalam retikulum sarkoplasma dihubungkan dengan relaksasi uterus ³¹.

II.2.1 ELEMEN-ELEMEN UTERUS

Korpus uteri dan serviks, meskipun merupakan bagian dari organ yang sama, memberi respons terhadap uterotropin-uterotropin persalinan dengan cara yang cukup berbeda. Di lain pihak, sepanjang sebagian besar masa kehamilan, miometrium dapat mengembang tetapi tetap tenang. Di lain pihak serviks harus tetap kaku dan bertahan. Tetapi, bersamaan dengan peristiwa yang terjadi pada persalinan, serviks harus melunak dan kemudian membuka. Fundus berubah menjadi organ yang berkontraksi dengan kekuatan yang cukup dan efisien untuk mendorong janin melewati servik yang mulai melunak dan melewati jalan lahir. Peran yang berlawanan dari serviks dan fundus sebelum sampai persalinan, diatur oleh agen-agen yang sama yaitu uterotonin-uterotonin persalinan³¹.

Sifat yang unik dari otot miometrium menciptakan keuntungan yang khas bagi kontraksi miometrium dan berhasilnya kelahiran janin. Pertama, derajat pemendekan sel-sel otot polos mungkin satu tingkat lebih besar dari pada sel-sel otot lurik pada waktu kontraksi. Kedua, pada sel-sel otot polos, kekuatannya dapat diarahkan ke berbagai arah, dan tidak terorganisasi dengan cara yang sama seperti pada otot rangka. Pada miometrium berkas-berkas filamen yang tebal dan tipis ditemukan dalam berkas-berkas yang panjang dan acak di seluruh sel. Susunan ini mempermudah pemendekan yang lebih besar dan kapasitas kekuatan otot polos yang lebih besar. Dan kekuatan multidireksional pada otot polos memungkinkan penggunaan beraneka ragam pengarahannya sehingga persalinan bisa berhasil tanpa memperhatikan letak dan presentasi janinnya³¹.

II.2.2 PENGATURAN MOLEKULER KONTRAKSI OTOT POLOS.

Protein yang paling penting dalam kontraksi otot adalah myosin, dimana molekul myosin ini panjangnya 1.600 angstrom dan terletak di monofilamen yang tebal. Secara fungsional terdiri dari satu bagian kepala dan satu bagian ekor myosin. Bagian kepala yang berbentuk globuler adalah (1) tempat bagi penggabungan aktin, dimana terjadi interaksi myosin dan aktin dan karena itu daya ditimbulkan, (2) tempat ATPase, dimana ATP dihidrolisis dan energi kimia dikonversi menjadi kekuatan fisik, dan (3) tempat rantai-rantai ringan myosin dengan berat molekul rendah, yang fosforilasinya merupakan reaksi kunci pada pengaturan kontraksi, yaitu interaksi aktin-miosin di dalam otot polos³¹.

Ion kalsium (Ca^{2+}) baik dari simpanan ekstraseluler atau intraseluler adalah penting untuk pembangkitan kontraksi otot. Ca^{2+} diasingkan oleh fosforilase enzimatis rantai-rantai ringan myosin. Secara spesifik interaksi aktin-miosin di sel miometrium hanya dapat terjadi setelah fosforilasi rantai ringan myosin, yang dikatalisis oleh enzim kinase rantai ringan myosin. Enzim ini diaktifkan oleh Ca^{2+} . Agen-agen yang berpengaruh meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} bebas intraseluler akan meningkatkan kontraksi otot polos miometrium. Kalsium mengikat diri pada kalmodulin (suatu protein pengatur pengikat kalsium, yang umumnya mengatur kerja kalsium), yang pada gilirannya mengikat diri dan mengaktifkan kinase rantai ringan myosin³¹.

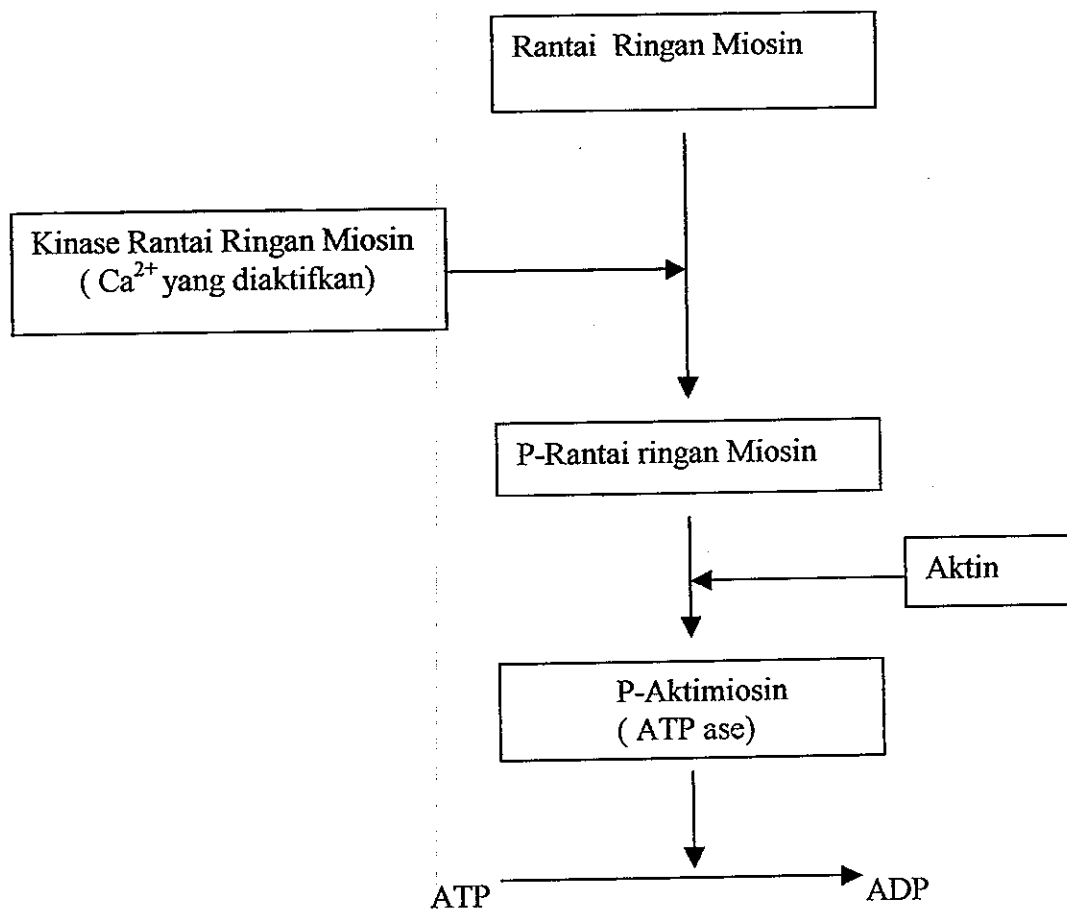
Keadaan-keadaan yang menimbulkan penurunan konsentrasi Ca^{2+} bebas intraseluler menyokong relaksasi. Defosforilasi rantai ringan myosin oleh kerja fosfatase juga menimbulkan relaksasi otot. Aktin dan myosin tak terfosforilasi

tidak berinteraksi. Agen-agen yang menyebabkan meningkatnya konsentrasi intraseluler siklik adenosin monofosfat (cAMP) meningkatkan relaksasi uterus. Dipercaya bahwa cAMP bekerja menyebabkan penurunan Ca^{2+} , meskipun mekanisme pastinya tidak diketahui. Penurunan aktivitas enzim yang terfosforilasi dihubungkan dengan menurunnya afinitas untuk kalmodulin ; hubungan kalmodulin dengan kinase rantai ringan myosin adalah mutlak untuk aktivitas enzim ini³¹.

Karena itu, pengaturan kontraksi-kontraksi miometrium pada tingkat seluler dihubungkan dengan dengan kerja *myosin light chain kinase*, yang sebagian besar diatur oleh kalsium. Sebaliknya, defosforilasi kinase rantai ringan myosin melalui kinase fosfatase rantai ringan myosin juga harus dipertimbangkan. Aktivasi kontraksi dengan demikian dikerjakan melalui interaksi myosin yang terfosforilasi dan aktin untuk membentuk aktin miosin terfosforilasi³¹.

A. KONTRAKSI

Fosforilasi rantai-rantai ringan myosin melalui melalui kinase rantai ringan myosin (suatu reaksi yang diaktifkan oleh Ca^{2+}) adalah penting untuk menghubungkan myosin dan aktin untuk menghasilkan aktomiosin terfosforilasi, yang merupakan enzim yang mengkatalisis konversi ATP menjadi ADP, suatu reaksi yang menghasilkan energi yang dapat dikonversi menjadi daya pada kontraksi uterus.



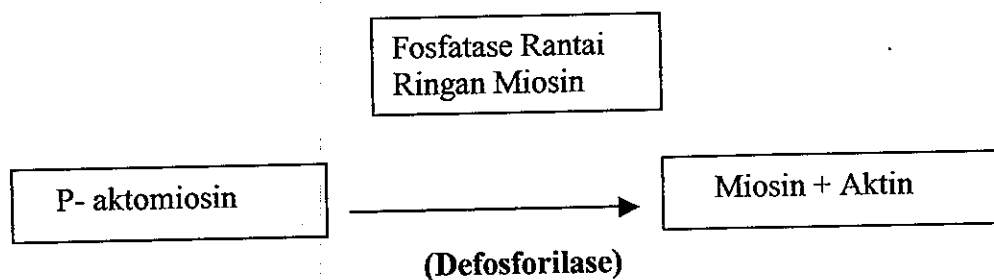
Gambar 2. Pengaturan metabolik dari kontraksi otot polos ³².

B. RELAKSASI

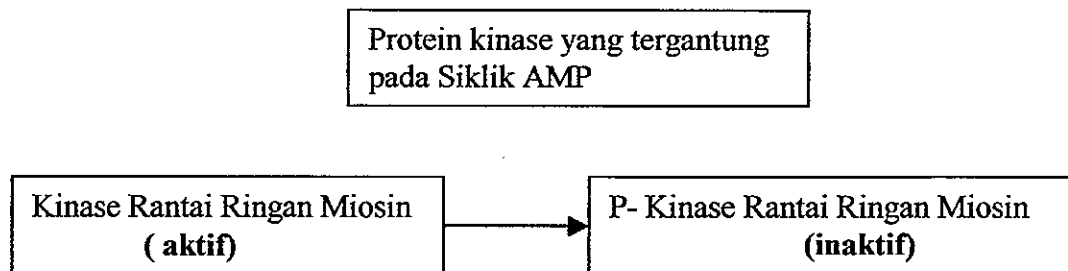
1. Penurunan kadar Ca^{2+} intraseluler ; Sekuestrasi Ca^{2+}

Mekanisme kerja agonis β – adrenergik

2. Fosfatase Rantai Ringan Miosin



3. Fosforilasi yang tergantung Siklik AMP (Inaktivasi) dari Kinase Rantai Ringan Miosin.



Gambar 3. Pengaturan metabolik dari relaksasi otot polos ³².

Relaksasi ditingkatkan (a) oleh sekuestrasi kalsium di retikulum sarkoplasmik, (b) defosforilasi myosin terfosforilasi dengan kerja fosfatase, dan (c) dengan fosforilasi (inaktivasi) kinase rantai ringan myosin oleh protein kinase yang tergantung pada cAMP.

II.2.3 FAKTOR-FAKTOR PENGATUR PADA KONTRAKSI MIOMETRIUM.

Prostaglandin memainkan peranan penting pada kontraksi miometrium. PGE_2 dan $\text{PGF}_2\alpha$ adalah stimuli yang poten untuk kontraksi miometrium dan diyakini bekerja meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} bebas intraseluler, suatu proses yang menghasilkan aktivasi *myosin light chain kinase*, fosforilasi myosin, dan kemudian interaksi myosin terfosforilasi dan aktin. Pada saat yang sama PGE_2 dan $\text{PGF}_2\alpha$ bekerja menyebabkan pemunculan cepat *gap junction* miometrium, sementara prostasiklin menghambat pembentukan *gap junction* ³¹.

II.3 Perdarahan pasca persalinan

Perdarahan pasca persalinan adalah jumlah darah yang keluar setelah bayi lahir sebanyak 500 mL atau lebih. Pembagian perdarahan pasca persalinan menurut

WHO terdiri dari perdarahan pasca persalinan primer dan sekunder. Perdarahan pasca persalinan primer ialah seluruh kejadian perdarahan dalam 24 jam setelah bayi lahir, sedangkan perdarahan pasca persalinan sekunder adalah seluruh kasus yang terjadi diantara 24 jam setelah bayi lahir sampai 6 minggu setelah melahirkan. Hal-hal yang menyebabkan perdarahan pasca persalinan ialah : terlepasnya sebagian plasenta dari uterus, perlukaan jalan lahir, dan atonia uteri^{6,8,33}

Penyebab perdarahan pasca persalinan yang terbanyak adalah atonia uteri, yang kejadiannya > 50 % dan angka kejadiannya bervariasi yaitu 81%, 76% dan 67%.³⁴⁻³⁵. Pengobatan yang tepat pada atonia uteri adalah pemberian uterotonika, namun dari hasil penelitian tidak seluruh atonia uteri membutuhkan terapi dengan oksitosin.

Beberapa penelitian persalinan kala III tanpa memberi oksitosin sebagai profilaksis menunjukkan 36%, dan 36,5% dari kasus-kasus atonia uteri mengalami perdarahan kurang dari 500mL hanya dilakukan pemijatan rahim³⁶.

Pada penelitian multisenter yang dilakukan pada 15 universitas di 10 negara tentang penanganan kala III persalinan didapatkan uterotonika yang digunakan oksitosin (53.6%), ergometrin (38.2%) dan prostaglandin (2.4%)⁴

Pada sebagian besar kasus, perdarahan pasca persalinan dapat diramalkan sebelum persalinan. Contoh-contoh kasus dengan trauma yang kemungkinan dapat menyebabkan perdarahan pasca persalinan adalah kelahiran bayi besar, persalinan dengan forceps, persalinan lewat serviks yang belum berdilatasi lengkap, insisi Dührssen pada serviks, setiap tindakan manipulasi intrauteri dan

mungkin persalinan dengan riwayat seksio sesarea atau insisi uterus lainnya. Uterus yang overdistensi kemungkinan besar akan menjadi hipotonik setelah persalinan. Jadi wanita dengan janin yang besar, janin lebih dari satu, atau dengan hidramnion, cenderung mengalami perdarahan akibat atonia uteri ⁶⁻⁷.

Diagnosis perdarahan pasca persalinan seharusnya tampak jelas, kecuali kalau penumpukan darah intrauteri serta intravagina tersebut tidak diketahui, atau pada kasus ruptura uteri yang disertai perdarahan intraperitoneum. Membedakan perdarahan akibat atonia uteri dan perdarahan akibat laserasi dilakukan dengan memeriksa kondisi uterus. Jika perdarahan terus terjadi tapi uterus teraba keras dan kontraksinya baik, kemungkinan besar penyebab perdarahan tersebut adalah laserasi. Darah yang berwarna merah juga menunjukkan kemungkinan laserasi. Untuk memastikan peranan laserasi sebagai penyebab perdarahan, inspeksi yang teliti terhadap vagina, serviks dan uterus merupakan tindakan yang penting. Kadang-kadang perdarahan dapat disebabkan oleh atonia dan trauma, khususnya setelah persalinan dengan tindakan. Umumnya harus dilakukan pemeriksaan inspekulo terhadap serviks dan vagina setelah setiap persalinan untuk mengantisipasi timbulnya perdarahan dari laserasi serviks dan vagina ^{9,32,36,37}.

II.4 Oksitosin

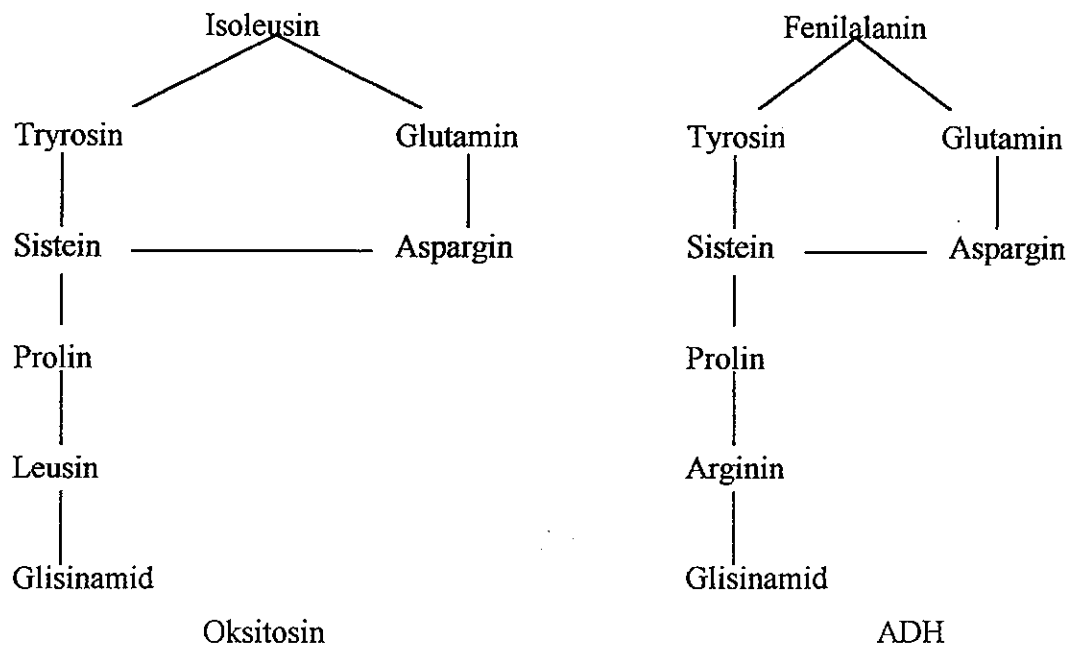
Oksitosin pertama kali digunakan pada klinik oleh Sir Henry Dale dan Sir Blair Bell pada tahun 1909, mereka juga menggambarkan susunan efek farmakologinya, diekstraksi dari hipofisis ³⁸⁻³⁹. Pembuatan sintesisnya pertama kali oleh Du Vigneaud, Ressler dan Trippet ³⁸.

Saat ini oksitosin digunakan secara luas sebagai perangsang uterus. Penggunaannya secara umum untuk induksi persalinan atau perbaikan kontraksi uterus dan penanganan perdarahan pasca persalinan. Oksitosin diproduksi di hipotalamus dan diekresikan dari kelenjar hipofise posterior secara pulsatif. Reseptor spesifik oksitosin berada di membran sel, ditemukan pada miometrium dan payudara. Oksitosin merangsang kontraksi otot polos uterus dan kelenjar payudara. Diduga pula oksitosin memungkinkan terjadinya persalinan dan memegang peranan penting pada ejeksi air susu. Waktu paruh 3-4 menit. Masa kerjanya sekitar 20-30 menit³⁹⁻⁴⁰, dimetabolisir dan degradasi oleh enzim oksitonase kemudian komponen asam amino didistribusi atau dibuang melalui ginjal³⁹.

II.4.1 Struktur / susunan kimia

Oksitosin merupakan oktapeptida yang disintesis pada hipotalamus, di daerah nuklei yang berdekatan dengan hormon antidiuretik (ADH). Terbentuk dari berbagai gabungan prekursor yang mengandung protein pengikat spesifik, yang disebut sebagai *oxytocin-neurophysin*⁴¹.

Oxytocin-neurophysin mengandung \pm 90 rantai asam amino yang mirip posisinya seperti pada ADH-neurophysin. Proses metabolisme dan degradasi pemecahan rantai asam amino dilakukan oleh enzim oksitosinase, dimana ekskresinya melalui ginjal^{39,41}.



Gambar 4. Susunan kimia oksitosin dan ADH³⁸.

II.4.2 Farmakokinetika oksitosin

Oksitosin yang diberikan secara parenteral diinaktifasi oleh enzim peptidase di dalam plasma. Enzim ini selama kehamilan dihasilkan oleh plasenta dan jaringan desidua dalam bentuk oksitosinase yang bersifat proteolitik¹⁶.

Oksitosin mempunyai waktu paruh singkat yaitu dalam beberapa menit. Beberapa hasil penelitian menunjukkan waktu paruh oksitosin 2,5-5 menit karena itu pemberiannya harus diulang untuk mempertahankan kadarnya di dalam plasma^{16,23}.

Pengeluaran oksitosin yang terdapat dalam plasma berlangsung cepat yaitu melalui ginjal dan hati¹⁶.

II.4.3 Cara kerja

Oksitosin yang beredar akan berefek bila terdapat reseptor oksitosin pada membran sel otot polos sehingga merangsang pelepasan sel yang akan menyebabkan kontraksi uterus. Oksitosin terikat pada reseptornya pada sel membran sel miometrium, yang selanjutnya terbentuk siklik adenosin -5-monofosfat (cAMP). Oksitosin bekerja dengan menimbulkan depolarisasi potensial membran sel, sehingga terjadi penurunan nilai ambang listrik membran sel. Dengan terikatnya oksitosin pada membran sel, maka Ca^{++} dimobilisasi dari retikulum sarkoplasmik untuk mengaktifasi protein kontraktile^{38-39,42}. Oksitosin merangsang frekuensi dan kekuatan kontraksi otot polos uterus, dimana efek ini tergantung pada konsentrasi estrogen dan progesteron. Pada konsentrasi estrogen yang rendah, efek oksitosin terhadap uterus juga berkurang. Dengan dominasi pengaruh estrogen, meningkat sesuai dengan umur kehamilan, kepekaan uterus terhadap oksitosin meningkat. Selain itu kepekaan uterus juga dipengaruhi oleh reseptor oksitosin, yang semakin banyak dengan semakin tuanya kehamilan³⁸⁻³⁹.

Sensitifitas maksimal oksitosin dicapai pada kehamilan 34-36 minggu. Selain itu oksitosin mempunyai efek menimbulkan intoksikasi air terutama pada penderita yang mendapat cairan infus dalam jumlah besar, meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap natrium sehingga terjadi hiponatremia dan retensi air (efek antidiuretika), aktivasi mioepitel kelenjar mammae sehingga ASI masuk ke dalam sinus (efek pada payudara), dan terhadap kardiovaskular akan terlihat relaksasi otot polos pembuluh darah secara langsung. Terjadi penurunan tekanan sistolik dan terutama pembuluh darah diastolik, warna

kulit menjadi merah dan aliran darah ke ekstremitas bertambah. Secara refleks akan timbul takikardia dan peninggian curah jantung^{7,38,42}.

II.4.4 Indikasi dan penggunaan

Secara umum oksitosin digunakan sebagai stimulan uterus, dimana dapat digunakan untuk induksi persalinan dan perbaikan kontraksi uterus dalam persalinan, juga untuk profilaksis dan penanganan perdarahan pasca persalinan.

Pemberian oksitosin 10 U IM sebagai manajemen aktif kala III persalinan berguna untuk merangsang uterus berkontraksi yang juga mempercepat pelepasan plasenta^{10,12}.

II.4.5 Efek samping oksitosin

Efek samping ekstrak oksitosin umumnya tidak dapat ditoleransi karena mengandung vasopresin yaitu suatu zat yang mempunyai efek vasokonstriksi dan mengandung protein hewan. Menurut beberapa penelitian tentang ekstrak oksitosin dilaporkan adanya kasus-kasus yang mengalami syok. Syok yang terjadi disebabkan oleh kegagalan jantung, spasmus arteri koronaria atau karena syok anafilaktik. Selain itu ditemukan satu kasus kematian ibu saat dilakukan induksi persalinan dengan menggunakan oksitosin alamiah, kematian ini disebabkan karena terjadi spasmus arteri koronaria yang menimbulkan hipoksia otak dan aritmia jantung. Efek samping lain pada penggunaan oksitosin alamiah adalah nyeri kepala frontal dan kegelisahan²³.

Dengan ditemukannya oksitosin sintetis, efek kardiovaskular dapat ditoleransi. Pemberian oksitosin secara bolus intra vena tidak disarankan, karena

menimbulkan vasodilatasi sementara, sehingga terjadi penurunan tekanan darah. Mulai terjadinya vasodilatasi dalam 30 detik setelah pemberian bolus intra vena kemudian akan dipertahankan selama 3-5 menit, dan rata-rata menurunkan darah 30%-45% dari keadaan semula. Lima sampai 10 detik setelah terjadi penurunan tekanan darah terjadi takikardia dengan rata-rata peningkatan denyut jantung 20 kali/menit dan meningkatkan curah jantung sebesar 21 %^{7,23}.

Oksitosin yang diberikan dengan cara tetesan perinfus atau intra muskular tidak banyak mempengaruhi system kardiovaskular⁷.

II.5 Misoprostol

Misoprostol merupakan suatu analog metilester prostaglandin E₁, yang dibuat dan dipasarkan sebagai gastroprotektor. Obat ini berefek menghambat sekresi HCl dan bersifat sitoprotektif untuk mencegah tukak saluran cerna yang diinduksi oleh obat-obat AINS. Obat ini memiliki 4 stereoisomer, larut dalam air, dapat memberikan efek immunosupresif, menyebabkan vasodilatasi dan bertindak sebagai uterotonika⁴³⁻⁴⁵.

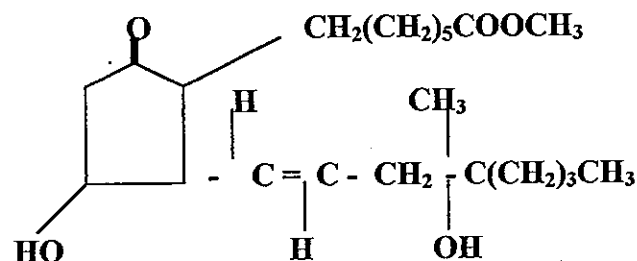
Sediaan misoprostol berupa 100 µg, 200µg dan juga campuran dengan natrium diklofenak (mengandung 200 µg misoprostol) dengan harga relatif murah^{22,43,46}.

II.5.1 Farmakologi

Prostaglandin E₁ berasal dari asam dihomolinoleat (ADHL), sedangkan prostaglandin E₂ berasal dari asam arakidonat (AA), keduanya dapat menyebabkan kontraksi otot polos. Baik AA maupun ADHL disintesis oleh enzim

fosfolipase A dari fosfolipid membran sel. Khasiat khusus dari PGE₁ adalah mencegah tukak lambung ⁴⁶.

Misoprostol mempunyai susunan kimia C₂₂H₃₈O₅, dengan rumus bangun metil (11 α , 13E)-11,16dihidroksi-16-metil-9oxoprost-13-en-1-oat. Bahan aktif dari misoprostol dalam bentuk hidroksipropil metil selulosa, untuk stabilisasi dibuat dalam bentuk tablet dengan mikrokristalin selulosa dan glikolat gandum natrium ^{44,46-47}



Gambar 5. Struktur Misoprostol ⁴⁶

Pada saat ini misoprostol dipasarkan sebagai obat sitoprotektif untuk mencegah tukak lambung. Selain efek sitoprotektif pada mukosa lambung dengan meningkatkan produksi mucus dan bikarbonat. Misoprostol juga berpengaruh kepada otot polos uterus dan serviks.

Pematangan serviks biasanya terjadi pada akhir kehamilan. Serviks terdiri dari tiga komponen yaitu otot polos, kolagen dan jaringan ikat. Perubahan terjadi pada jaringan ikat dan kolagen. Pada proses ini serviks menjadi lebih lentur dengan berkurangnya kadar kolagen dan protein, akibat dari proses proteolitik oleh kolagenase dan eliminasi dari bahan-bahan hasil pemecahan kolagen ⁴⁷.

Prostaglandin dipercaya sebagai pengatur regulasi kontraksi miometrium dan pematangan serviks. Prostaglandin E 2 α dan prostaglandin F 2 α sebagai senyawa yang paling berhubungan dengan proses persalinan pada manusia. Dipercaya ada peran sel reseptor yang spesifik. Reseptor-reseptor ini dibagi atas 4 golongan yaitu EP1, EP2, EP3, dan EP4. Reseptor EP2 dan EP4 mempunyai efek relaksasi dan reseptor EP1 dan EP3 yang meningkatkan kontraksi otot uterus^{47,48}

Pada wanita diluar kehamilan penggunaannya disertai dengan riwayat gangguan siklus haid. Pada kehamilan trimester pertama dilaporkan adanya peningkatan kontraksi rahim, perdarahan, perlunakan serviks dan abortus spontan. Karena itu pada keterangan penggunaannya disebutkan bahwa misoprostol tidak dianjurkan dalam kehamilan oleh FDA dan diklasifikasikan sebagai obat kategori x^{23,49}.

II.5.1.1 Farmakokinetika misoprostol

Misoprostol sebagai stimulan myometrium bekerja dengan mengikat reseptor E-2 dan E-3 prostanoid²¹. Misoprostol merupakan tablet putih yang larut dalam air serta stabil pada temperatur ruangan. Pada penggunaan oral akan diabsorbsi dengan cepat dan habis terlarut dalam waktu 1,5 jam⁵⁰. Misoprostol mengalami de-esterifikasi menjadi asam misoprostol (*misoprostolic acid*), yang merupakan zat aktif dalam aktivitas kliniknya, dimana zat ini terikat pada albumin serum. Selanjutnya akan mengalami oksidasi dan reduksi menjadi analog prostaglandin dan diekskresi lewat urin dan lewat feses. 73 % radioaktivitas dari pemberian secara oral dikeluarkan dalam urine dan 15 % dalam feses pada 24 jam pertama. Dosis maksimal dicapai dalam 30 menit dan waktu paruh 20-40 menit

dengan durasi efek selama 4 jam. Kira-kira 56 % dari total radioaktivitas yang dikeluarkan melalui urin dalam 8 jam setelah pemberian. Misoprostol tidak diakumulasi dalam sel-sel darah merah. Misoprostol dimetabolisme oleh system oksidasi asam lemak (beta dan omega oksidasi) yang terdapat pada organ-organ di tubuh ^{21,44,51-52}. Absorpsi misoprostol cepat dan dapat dideteksi pada sirkulasi dalam 2 menit, mencapai kadar puncak 12,5-60 menit dan akan turun pada menit ke 120 ⁵³.

Pada pemberian perrektal, waktu paruhnya kurang dari 30 menit dan peak levelnya 15 menit. Efek bertingkat untuk mencapai kadar maksimum pada 60-120 menit tetapi pada menit ke 240 , levelnya masih 60 % dari peak level ²¹.

Pada penelitian ditemukan dalam waktu tiga menit setelah pemberian misoprostol perrektal segera setelah bayi lahir, uterus sudah berkontraksi dengan baik ¹. Lamanya kala III pada kelompok misoprostol perrektal berkisar 2,4-7,4 menit dengan rerata 4,62 menit dan kelompok oksitosin intramuskular berkisar 2,2-7,95 menit dengan rerata 4,89 menit ¹⁴. Pada penelitian di Afrika Selatan pelepasan plasenta terjadi pada rerata 6,6 menit pada pemberian misoprostol perrektal yang diberikan dalam satu menit setelah bayi lahir ¹.

Pemberian obat perrektal sering perlu diberikan pada penderita yang mengalami gangguan pencernaan seperti mual, muntah, tidak sadar dan pada penderita pasca bedah. Metabolisme lintas pertama di hati lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian peroral oleh karena hanya sekitar 50 % obat yang diabsorpsi dari rektum akan mengalami sirkulasi portal ¹⁶⁻⁴⁶. Prinsip pemberian secara rektal adalah sama dengan pemberian secara oral dalam

penyebarannya dalam mukosa mulut. Efek pertama pada pemberian secara rektal tergantung dari tingkat area mukosa rektal dimana obat tersebut diserap. Vena-vena rektal bagian inferior dan medial akan secara langsung dialirkan ke sirkulasi umum, sedangkan vena rektal bagian superior akan masuk ke sirkulasi portal hepatic. Setelah obat yang diberikan secara rektal, obat akan mencair dan dalam sekresi rektal, menghasilkan efek lokal dari obat atau akan diserap melalui mukosa rektal dan menghasilkan efek sistemik⁵⁴⁻⁵⁶.

IL.5.2 Cara kerja

Misoprostol memiliki efek sitoprotektif (yang merupakan indikasi terapi) dan efek samping diare, nyeri perut dan uterotonika. Efek-efek ini terjadi berdasarkan kontak dari zat aktif dengan reseptor secara topikal dan sistemik pada organ-organ yang terkait. Obat ini dipasarkan dalam bentuk ikatan kovalen yang dapat terhidrolisa, sehingga pelepasannya terkontrol hanya pada suasana asam⁴⁴.

Misoprostol menimbulkan efek antisekresi asam lambung, dengan kompetisi pada ikatannya dengan reseptor prostaglandin sel parietal. Juga menimbulkan edema pada submukosa dan mukosa lambung, dilatasi daerah kelenjar lamina propia, memperkecil foveola lambung, vasodilatasi pembuluh darah, menurunkan tinggi dan luas epitel permukaan, pembengkakan rongga interseluler basal dan meningkatkan luas mukosa^{44,55}.

Misoprostol bersifat agonis, antagonis atau keduanya terhadap prostaglandin endogen, dengan mencegah pelepasan sitokin merusak jaringan dan mediator peradangan serta menjaga homeostasis. Misoprostol dalam kadar rendah (10^{-6} M) menekan stimulasi interleukin (IL-1, IL-6, IL-8), tromboksan B₂, γ -

interferon, produksi superoksida dan TNF, serta merangsang pembentukan 6-keto-prostasiklin^{44,55}.

Sampai sekarang literatur mengenai cara kerja misoprostol untuk pencegahan perdarahan pasca persalinan masih terbatas. Pada pemakaian per oral, efek didapatkan secara sistemik untuk mencapai reseptornya di uterus sedangkan pada pemakaian secara vaginal memberikan efek secara topikal. Pada pemakaian misoprostol secara rektal, obat akan diserap melalui mukosa rektal dan akan masuk ke sirkulasi darah tubuh, sehingga uterus akan berkontraksi (target organ) melalui peningkatan hubungan kesenjangan (*gap junction*) dan peningkatan kadar Ca^{++} intraseluler, peningkatan reseptor oksitosin, peningkatan actin-miosin sehingga terjadi kontraksi miometrium^{37-38,44-45}.

II.5.3 Indikasi dan penggunaan

Pada pembuatannya misoprostol merupakan obat gastroprotektif, yang ditujukan untuk mencegah terjadinya ulkus peptikum pada penggunaan AINS⁴¹⁻⁴². Selain itu misoprostol juga memberikan efek yang baik pada ; fungsi imun, paru-paru (asma), kardiovaskuler (penurunan kadar kolesterol, penyakit vascular perifer), periodontal (proteksi mukosa), muskuloskeletal (proteksi sendi, osteoporosis), analgesia, reaksi alergi, urology (perbaikan fungsi pada transplantasi ginjal, sistitis),hati (sitoprotektif untuk hepatosit)^{45,52}.

Dalam perkembangannya, misoprostol ternyata berguna sebagai bahan abortifisien secara oral dan dalam kombinasi dengan mifepriston^{15,56-57}, dan arbotifum secara vaginal dengan dosis 800µg setelah sebelumnya diberikan metrotrexat⁵⁸. Kemudian dipakai untuk pematangan servik serta induksi

persalinan baik secara oral maupun pervaginam⁵⁹⁻⁶² dan telah banyak menimbulkan keberhasilan tanpa menimbulkan efek samping yang berarti. Misoprostol stabil pada suhu kamar, biasa dipakai secara oral, vaginal maupun rectal. Efek samping yang pernah dilaporkan adalah mual, muntah, diare, dan efek samping ini berkorelasi dengan dosis yang dipakai⁴⁶.

Asam misoprostol dapat disekresi pada kolostrum dalam 1 jam setelah pemberian misoprostol 600 µg peroral. Farmakokinetika misoprostol setelah pemberian peroral selama pasca persalinan adalah sama dengan periode kehamilan. Level misoprostol dalam kolostrum dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari terapi pada bayi baru lahir⁶³.

Efek misoprostol terhadap kontraksi uterus sama dengan prostaglandin yang lainnya, tetapi jika prostaglandin E₂ dan F_{2α} diberikan secara oral dengan dosis yang biasa menyebabkan kontraksi uterus pada kehamilan muda akan menimbulkan efek samping^{46,64}.

Pemakaian misoprostol untuk penatalaksanaan kala III juga telah diteliti oleh beberapa ahli baik diluar negeri maupun didalam negeri. Pada penelitian pemberian misoprostol untuk mencegah terjadinya perdarahan pasca persalinan, misoprostol diberikan secara oral dengan dosis 600 µg segera setelah bayi lahir, didapatkan kejadian pasca persalinan 6%, pemakaian oksitosin tambahan 5%, kejadian retensio plasenta 2% dengan lamanya kala III rata-rata 5 menit dan efek samping berupa menggigil 60%, muntah 8% dan diare 3%¹⁸.

Pada *Cohhrane review* menyarankan pemberian misoprostol 800 µg perrektal dapat digunakan untuk pengobatan utama untuk terapi perdarahan pasca persalinan⁶³.

Penelitian yang lain dengan membandingkan penatalaksanaan persalinan kala III antara misoprostol 400 µg yang diberikan secara oral dengan plasebo, kemudian diukur jumlah perdarahan pasca persalinan sampai 1 jam setelah bayi lahir dan pemakaian plasebo. Didapatkan jumlah perdarahan ≥ 1000 ml dalam satu jam adalah 6% pada misoprostol dan 9% pada plasebo dan secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Terdapat perbedaan bermakna pada pemakaian oksitosin pada kedua kelompok yaitu kelompok misoprostol 2,8% dan plasebo 4,8 % dengan efek samping menggigil lebih sering pada kelompok misoprostol 19% dan pada plasebo 5%⁶⁵.

Penelitian yang lain yang membandingkan penggunaan oral misoprostol 600 µg dibandingkan dengan plasebo dalam penatalaksanaan kala III segera setelah tali pusat dijepit untuk mengurangi perdarahan pasca persalinan , didapatkan hasil rata-rata kehilangan darah (345 ± 19.5 mL vs 417 ± 25.9 mL, $P=.031$) yang berbeda bermakna pada yang menerima misoprostol dibanding plasebo⁶⁶.

Penelitian pada tahun 1998 telah membandingkan pemakaian misoprostol untuk penatalaksanaan persalinan kala III dibanding plasebo. Pada pemberian misoprostol secara rektal dengan dosis 400 µg, didapatkan perdarahan ≥ 1000 mL pada kelompok misoprostol 4,8% dan pada plasebo 7% (tidak bermakna), dan pemakaian oksitosin juga tidak berbeda secara bermakna dari kedua kelompok

yaitu 3,3% pada kelompok misoprostol dan 4,7% pada kelompok plasebo dan tidak ada efek samping pada pemberian misoprostol ¹.

Penelitian yang membandingkan misoprostol 500 µg secara oral dibandingkan oksitosin, oksitosin dengan ergometrin, atau ergometrin dalam pencegahan perdarahan pasca persalinan setelah bayi lahir dan penjepitan tali pusat, didapatkan kejadian perdarahan pasca persalinan pada 12% wanita yang diberikan misoprostol dan 11 % yang dengan plasebo. Kehilangan darah 1000mL atau lebih terjadi pada 2 % wanita dari kedua kelompok tersebut ²².

Pada penelitian di Turki, yang membandingkan pemberian misoprostol, oksitosin, oksitosin dan misoprostol serta oksitosin dan metil ergometrin dalam mencegah perdarahan pasca persalinan didapatkan hasil misoprostol perrektal saja kurang efektif dibandingkan oksitosin dan metil ergometrin ⁶⁷.

Penelitian yang membandingkan pemberian misoprostol 400 µg, 600 µg perrektal dibandingkan pemberian oksitosin 10 U IM, didapatkan misoprostol 600 µg perrektal yang paling efektif diantara obat uterotonika profilaksis yang digunakan untuk mencegah perdarahan pasca persalinan ²³.

Pemakaian misoprostol juga telah dicoba untuk penatalaksanaan perdarahan pasca persalinan, dengan menggunakan misoprostol terhadap 14 wanita dengan kasus perdarahan pasca persalinan yang tidak membaik dengan penggunaan oksitosin dan ergometrin, misoprostol diberikan secara rektal dengan dosis 1000 µg didapatkan dalam tiga menit perdarahan berhenti dan uterus berkontraksi baik ⁶⁸.

II.5.4 Kontraindikasi

Sampai saat ini tidak ditemukan kontraindikasi pemakaian misoprostol, jika digunakan untuk pencegahan penanganan aktif kala III persalinan dalam mencegah perdarahan pasca persalinan.

Misoprostol dapat merupakan kontraindikasi pada kehamilan karena dapat menyebabkan abortus, hiperstimulasi pada uterus dan dapat menyebabkan ruptura uteri yang dapat menyebabkan kematian pada bayi maupun ibu. Hal ini karena terjadi kontraksi uterus melalui peningkatan hubungan kesenjangan (*gap junction*) dan peningkatan kadar Ca^{++} intraseluler, peningkatan reseptor oksitosin, peningkatan actin-miosin sehingga terjadi kontraksi miometrium^{38,43-44,51}.

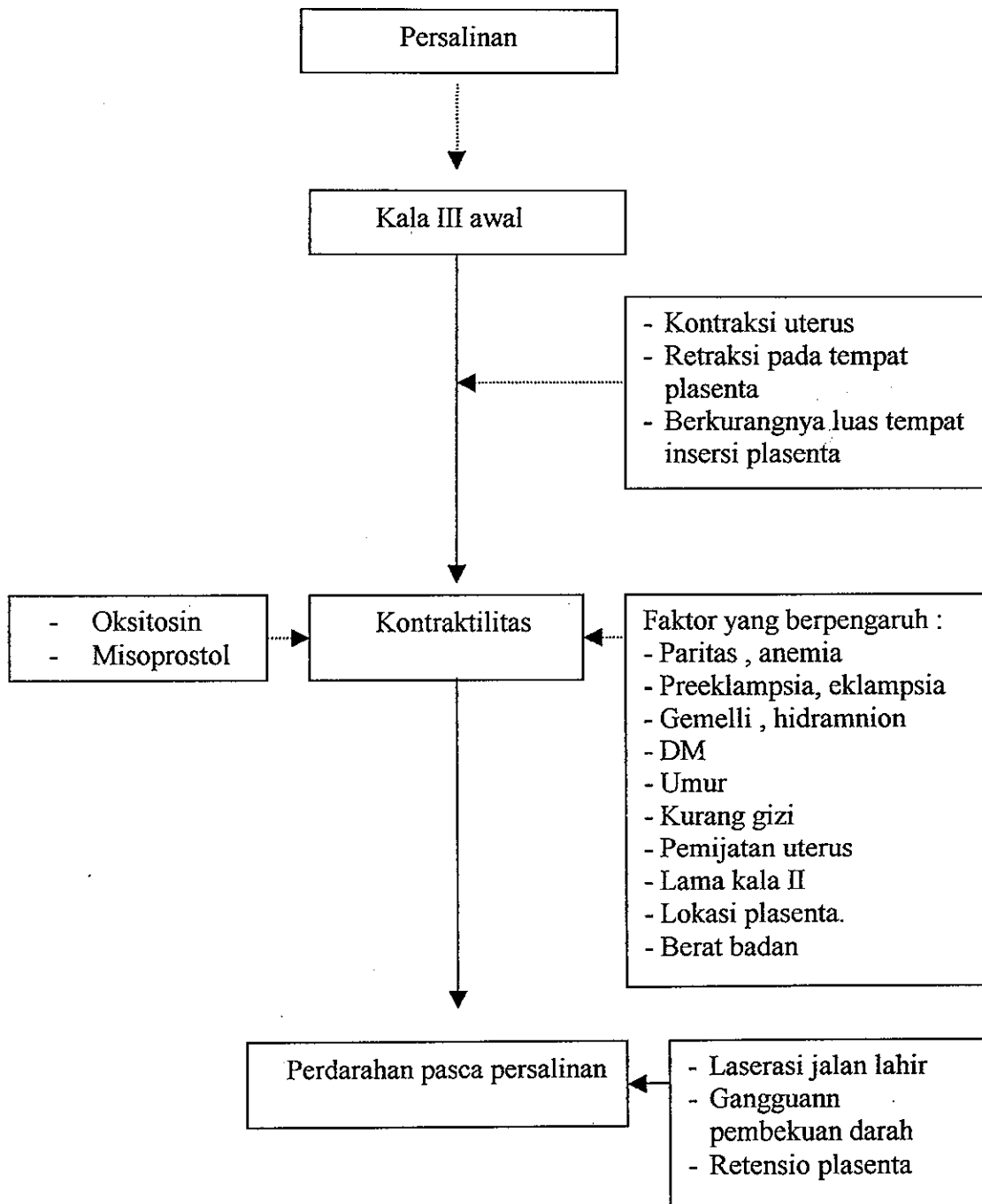
Beberapa penulis menyatakan kontraindikasi untuk pemberian prostaglandin secara umum, antara lain : adanya riwayat glaucoma dan ditemukannya kondisi penyakit jantung sebelumnya⁶⁹.

II.5.5 Efek samping

Secara klinik efek samping yang ditimbulkan adalah diare, nyeri perut dan uterotonika^{20,42}. Efek samping pada ibu, dapat berupa diare (13%), sakit perut (7%), nausea (3,2%), flatulens (2,9%), sakit kepala (2,4%), dispepsi (2%), muntah-muntah (1,3%), konstipasi (1,1%), *vaginal spotting* (0,7%), *cramping* (0,6%), menoragi (0,5%). Komplikasi penggunaanya pada trimester I adalah abortus spontan (11%), serta perdarahan pervaginam (41%)^{20,21,24}. Pada penelitian dengan pemberian misoprostol 400 µg perrektal ditemukan efek samping muntah (0,37%), nyeri perut ringan (0,37%), menggigil (2,9%)¹. Pada penelitian di Surabaya ditemukan komplikasi menggigil (3%), dan nyeri perut

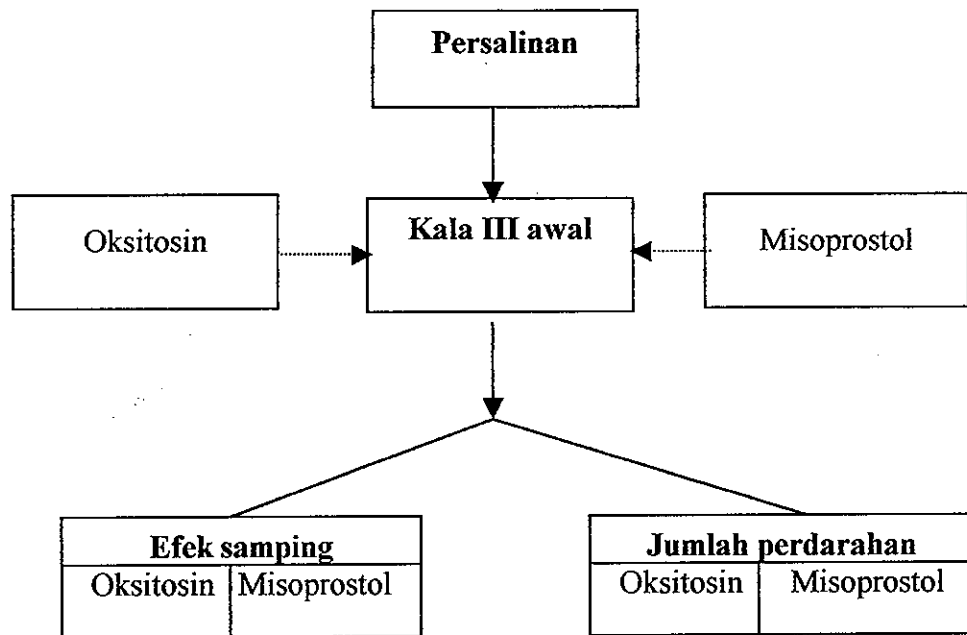
ringan (1%)¹⁵, sedangkan pada penelitian di Bandung ditemukan efek samping mules (5%) dan sakit kepala (2,5%) pada penggunaan misoprostol 600 µg perrektal dan efek samping oksitosin adalah mual (7,5%), mules (5%), sakit kepala (2,5%)²³.

II.6 Kerangka teori



Keterangan :
—→ mengakibatkan
- - - - -→ mempengaruhi

II.7 Kerangka konsep



BAB III

HIPOTESIS

1. Efektifitas misoprostol perrektal sama baiknya dengan oksitosin intramuskular dalam jumlah perdarahan persalinan kala III dan kala IV.
2. Efek samping misoprostol lebih kecil dari pada injeksi oksitosin intramuskular pada penanganan aktif kala III persalinan.

BAB IV

CARA PENELITIAN

1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kontrol acak (*randomised control trial*) berupa uji klinik acak-kontrol yang dilaksanakan secara prospektif.

2.Tempat penelitian

Penelitian dilakukan dibagian/ SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang.

3.Waktu penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Januari 2003 –Maret 2003.

4. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah semua wanita yang melahirkan secara fisiologis yang sesuai dengan kriteria inklusi yang telah menyatakan setuju untuk diikutkan dalam penelitian ini.

5. Syarat penerimaan sampel :

- Kehamilan aterm berdasarkan Hari Pertama Haid Terakhir (HPHT)
- Taksiran berat janin ≥ 2500 gram
- Persalinan fisiologis
- Usia ibu 20-35 tahun

- Paritas 0-3
- Kadar haemoglobin ≥ 10 gr %
- Waktu perdarahan dan waktu pembekuan normal.
- Persalinan pervaginam
- Bersedia ikut dalam penelitian.

6. Syarat penolakan sampel:

- Pemakaian uterotonika pada kala I atau kala II, baik untuk tujuan induksi maupun akselerasi persalinan
- Terdapat kelainan letak plasenta
- Terdapat robekan jalan lahir berupa robekan portio atau robekan forniks vagina
- Perdarahan pasca persalinan karena sisa plasenta atau selaput amnion
- Persalinan (kala I dan kala II) yang berlangsung lebih dari 18 jam
- Gemelli, hidramnion
- Terdapat tanda-tanda infeksi pada persalinan.

7. Besar sampel

Untuk menguji hipotesis dalam membandingkan efektifitas misoprostol perrektal dan oksitosin intramuskular dalam jumlah perdarahan persalinan kala III dan kala IV agar mempunyai mempunyai peluang 0.95(power = $1-\beta$) dalam menentukan perbedaan jumlah perdarahan persalinan kala III dan IV sebanyak 179 ml sesuai penelitian Hofmeyr GJ ⁶¹ dengan menggunakan kemaknaan (α) 0,05 dibutuhkan besar sampel (n) dengan menggunakan rumus : ⁶⁵

$$n = \frac{2 \delta^2 (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(u_1 - u_2)^2}$$

Keterangan :

α = taraf kemaknaan/kepercayaan = 0,05

β = peluang menerima H_0 yang seharusnya ditolak = 0,05

$1-\beta$ = kuasa uji = 0,95

$z_{1-\alpha}$ = bilangan yang diperoleh dari distribusi normal/baku yang sesuai dengan besarnya $\alpha = 1,96$.

$z_{1-\beta}$ = bilangan yang diperoleh dari distribusi normal/baku yang sesuai dengan kuasa uji yang dikehendaki = 1,64

u_1 = rata-rata jumlah perdarahan pada kelompok perlakuan = 375 ml

u_2 = rata-rata jumlah perdarahan pada kelompok kontrol = 196 ml

$u_1 - u_2$ = 179 ml

δ = simpang baku jumlah perdarahan untuk kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan yang diasumsikan bahwa untuk kedua kelompok itu sama besar sebanyak 223,9 ml

$$n = \frac{2 (223,9)^2 (1,96 + 1,64)^2}{(179)^2}$$

Perhitungan di atas memberikan $n = 40$ kasus (satuan pengamatan) untuk setiap kelompok.

Untuk menguji hipotesis dalam membandingkan efek samping dan komplikasi misoprostol perrektal dan oksitosin terutama yang mencolok adalah mual dan penurunan tekanan darah.

- a. Untuk mual agar mempunyai mempunyai peluang 0.95(power = $1-\beta$) dalam menentukan perbedaan presentase mual sebanyak 12,5% dengan kemaknaan (α) 0,05 dibutuhkan besar sampel (n) dengan menggunakan rumus Pocock

$$(1982): \quad n = \frac{P_1(100-P_1) + P_2(100-P_2) \times f(\alpha, \beta)}{(P_1-P_2)^2}$$

Keterangan :

P_1 = Efek samping misoprostol berupa mual =12,5%

P_2 = Efek samping oksitosin berupa mual = 0 %

$f(\alpha, \beta)$ =3,74

$$\begin{aligned} n &= \frac{12,5(100-12,5) + 0(100-0) \times 3,74}{(12,5-0)^2} \\ &= 26,894 \end{aligned}$$

Perhitungan di atas memberikan n =27 kasus (satuan pengamatan) untuk setiap kelompok.

- b. Untuk penurunan tekanan darah agar mempunyai mempunyai peluang 0.95(power = $1-\beta$) dalam menentukan perbedaan presentase penurunan tekanan sebanyak 30 % dengan kemaknaan (α) 0,05 dibutuhkan besar sampel (n) dengan menggunakan rumus Pocock (1982) :

$$n = \frac{P_1(100-P_1) + P_2(100-P_2) \times f(\alpha, \beta)}{(P_1-P_2)^2}$$

Keterangan :

P_1 = Efek samping misoprostol berupa penurunan tekanan darah = 0 %

P_2 = Efek samping oksitosin berupa penurunan tekanan darah = 30 %

$f(\alpha, \beta) = 3,74$

$$n = \frac{0(100-0) + 30(100-30) \times 3,74}{(0-30)^2}$$
$$= 8,727$$

Perhitungan di atas memberikan $n = 9$ kasus (satuan pengamatan) untuk setiap kelompok.

Berdasarkan perhitungan besar sampel diatas maka besar sampel yang terbesar digunakan pada penelitian ini adalah $n = 40$ kasus (satuan pengamatan) untuk setiap kelompok.

8. Cara pemilihan sampel

Subyek penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan sampel dilakukan pengacakan dengan menggunakan cara randomisasi blok sesuai dengan tabel random dalam menentukan jenis uterotonika yang digunakan dalam penanganan aktif kala III. Dilakukan cara pengacakan pemberian uterotonika yang pertama hingga mencapai jumlah 20, kemudian dilanjutkan dengan pemberian uterotonika lainnya hingga mencapai jumlah 20, selanjutnya kembali dilakukan cara pemberian uterotonika pertama hingga mencapai jumlah sampel yang diperlukan dan begitu juga cara lainnya.

9. Proses penelitian

- Calon peserta penelitian diberi keterangan tentang tujuan dan cara penelitian. Bila pasien setuju, kepada mereka dimintakan persetujuan tertulisnya, sedangkan bila pasien tidak setuju tidak diikuti sertakan dalam penelitian.
- Apabila pasien yang memenuhi syarat penelitian diyakini akan melahirkan pervaginam, maka pengamat penelitian akan melakukan penelitian berdasarkan urutan yang telah diatur secara acak dengan blok randomisasi.
- Semua sampel dilakukan pemeriksaan haemoglobin dan pemeriksaan *cloting time* (waktu pembekuan) dan *bleeding time* (waktu perdarahan) pada saat sebelum melahirkan.
- Data-data mengenai penderita diambil sesuai variable yang diperlukan.
- Dilakukan pemilihan jenis uterotonika yang diberikan sesuai dengan hasil random di atas, dilakukan oleh residen Obstetri-Ginekologi yang bertugas yang telah dilatih sebelumnya
- Pelaksanaan pemberian uterotonika segera setelah bayi lahir sesuai dengan protokol yang telah ditentukan (terlampir).
- Jumlah perdarahan dihitung berdasarkan penjumlahan dari :
 - a. Darah yang ditampung setelah bayi lahir sampai dua jam pasca persalinan kemudian diukur dengan gelas ukur.
 - b. Selisih berat kasa sebelum dan sesudah dipakai kemudian dikonversikan menjadi ml (gram = 1 ml). Ditimbang dengan timbangan yang mempunyai sensitivitas 5 gram.

Cara penimbangan : sebelum kasa dipakai ditimbang dengan alas yang steril, kemudian kasa ditimbang setiap sepuluh kasa dan setelah dipakai kesepuluh kasa baik yang sudah terpakai atau tidak ditimbang. Berat kasa dikurangi berat sebelum dipakai yang merupakan selisih berat yang akan dikonversikan dalam ml.

- Episiotomi dijahit sesuai dengan protap yang telah ada di Lab / SMF obsgin RSUP Dr Kariadi ,
- Dilakukan pengecekan tanda vital, kontraksi rahim, perdarahan dan keluhan pasien sampai 2 jam pasca persalinan kemudian dicatat di lembar penelitian.

10. Variabel penelitian

10.1. Variabel bebas

- Kelompok perlakuan : Misoprostol 600 ug
- Kelompok kontrol : Oksitosin 10 U

10.2 . Variabel tergantung

- Jumlah perdarahan kala III dan kala IV

10.3. Variabel perancu meliputi :

- Umur dan paritas
- Umur kehamilan
- Berat badan anak
- Riwayat perdarahan pasca persalinan
- Lama kala II
- Episiotomi
- Pemberian uterotonika tambahan

11. Alat- alat yang digunakan

Pada penelitian ini digunakan alat-alat sebagai berikut :

1. Alat pengukur waktu (stop watch)
2. Wadah penampung darah (pot penampung darah).
3. Jarum suntik ukuran 3 ml
4. Gelas ukur berskala dengan kalibrasi 5 ml
5. Tensimeter dan steteskop
6. Kateter Fowler.
7. Timbangan.

12. Obat-obat yang digunakan

Pada penelitian ini digunakan obat-obat sebagai berikut :

1. Oksitosin injeksi 10 IU.
2. Misoprostol tablet 200 ug

13. Analisis data

Pengolahan data menggunakan program SPSS ver. 10.0 for windows, 2000, dengan ketentuan untuk data numerik dengan distribusi normal digunakan uji parametric dan data dengan distribusi tidak normal digunakan uji non-parametrik.

- a. Perbedaan nilai rerata untuk variable yang berskala interval menurut variabel nominal dihitung dengan *student t test* atau ANOVA.
- b. Hubungan antara 2 variabel yang berskala interval, diuji dengan korelasi Pearson (distribusi normal) dan korelasi Rank Sperman (distribusi tidak normal).

Perbedaan tidak bermakna secara statistik bila nilai $p > 0,05$ dan dinyatakan bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$.

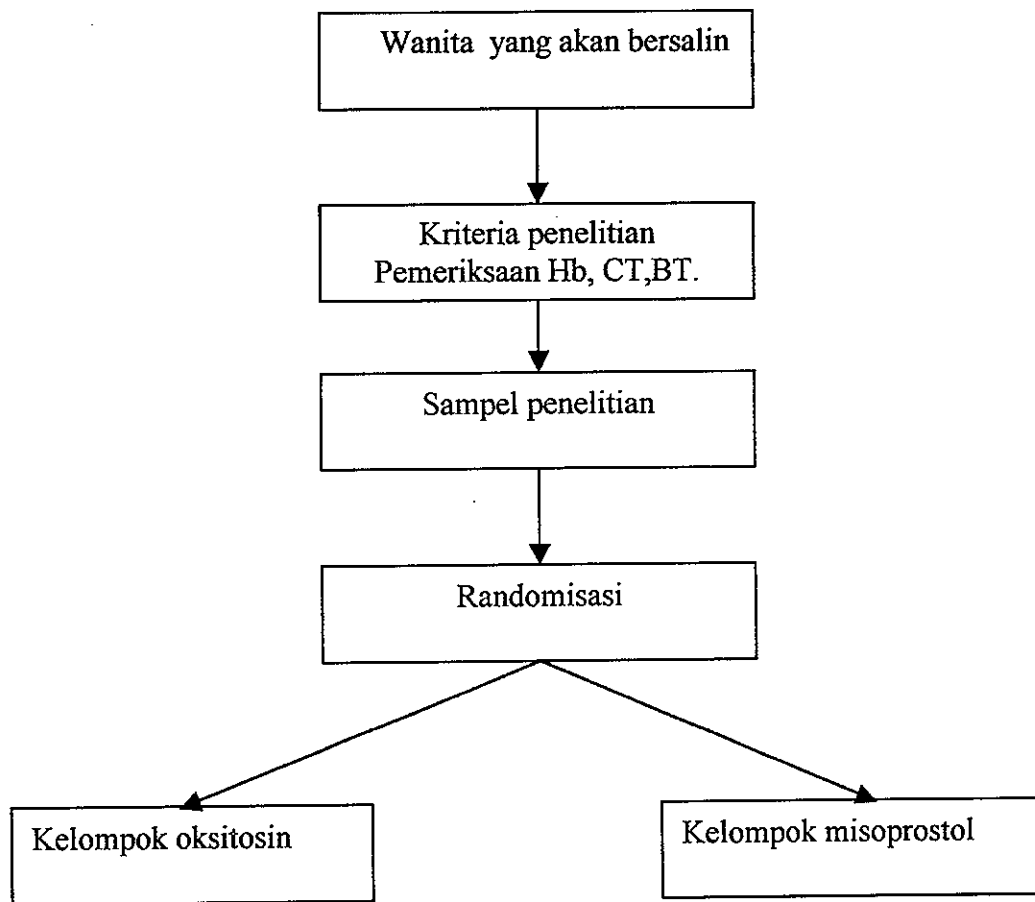
14. Definisi operasional

- a. Persalinan kala III : saat setelah bayi lahir sampai plasenta lahir.
- b. Persalinan kala IV : saat setelah plasenta lahir sampai dua jam pasca persalinan.
- c. Penatalaksanaan kala III secara aktif : adalah pemberian oksitosin segera setelah bayi lahir dan melakukan traksi terkendali pada tali pusat serta pemijatan uterus segera setelah plasenta lahir yang dilakukan secara aktif untuk mencegah perdarahan pasca persalinan.
- d. Atonia uteri : kontraksi rahim lemah, dengan perabaan rahim terasa lembek.
- e. Kontraksi rahim kuat adalah rahim pada perabaan terasa keras.
- f. Onset obat adalah saat pemberian obat sampai dengan timbulnya kontraksi
- g. Misoprostol 600 ug perrektal : Tablet misoprostol 200 μg sebanyak 3 tablet yang dimasukkan sedalam 5 cm pada mukosa rektum.
- h. Oksitosin 10 IU intramuskular : Pemberian oksitosin 10 IU intramuskular pada paha kanan depan \pm 1/3 atas dengan spuit 3 cc tanpa diencerkan.
- i. Jumlah perdarahan : adalah jumlah darah yang ditampung setelah bayi lahir sampai 2 jam pasca persalinan kemudian diukur dengan gelas ukur dan selisih berat kasa sebelum dan sesudah dipakai kemudian dikonversikan menjadi ml (1 gr = 1 ml)

15. Etika penelitian

- a. Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, demikian juga dengan suami/ keluarga / orang tua subyek.
- b. Kepada penderita telah dijelaskan proses yang akan dijalani dan kemungkinan yang akan diambil sangat mempertimbangkan keselamatan penderita.
- c. Apabila ditemukan komplikasi selama pemberian misoprostol, dikelola sesuai dengan protokol, tanpa menambah beban biaya yang ditanggung penderita dan merupakan tanggung jawab dari peneliti.
- d. Setiap saat selama penelitian penderita dan atau keluarga dapat menghentikan keikut-sertaannya dalam penelitian.
- e. Penelitian ini tidak menambah beban biaya yang dikeluarkan penderita dan ditanggung oleh peneliti.

16. Alur penelitian



BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian di bagian / SMF Obstetri Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi terhadap 80 kasus persalinan dari 249 persalinan periode bulan Januari 2003 sampai dengan Maret 2003. Terdapat 169 persalinan yang tidak dapat dimasukkan dalam kriteria inklusi karena terdapat persalinan yang disertai dengan induksi persalinan, preeklampsia, eklampsia, kelainan letak, kelainan jantung, perdarahan antepartum, persalinan dengan sectio caesaria, forsepe ekstraksi dan vacum ekstraksi. Penelitian dibagi secara rata ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok yang mendapat suntikan oksitosin 10 IU intramuskuler sebagai kelompok kontrol serta kelompok misoprostol 600 µg perrektal sebagai kelompok perlakuan, yang masing-masing kelompok terdiri dari 40 kasus, dan dalam penelitian ini tidak ada yang dieksklusi.

5.1 Karakteristik penderita

Pada tabel 1 tampak bahwa karakteristik penderita pada kedua kelompok mempunyai perbedaan yang tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$) kecuali pada diastolik pada penderita. Jadi usia ibu, umur kehamilan, tekanan darah sistolik, lama persalinan, Hb, gravida, paritas pada kedua kelompok sama

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Kelompok		p
	Misoprostol	Oksitosin	
Usia ibu (th)	26,70 ± 4,78	26,50 ± 5,08	0,857
Umur kehamilan (mg)	38,80 ± 1,81	39,13 ± 1,64	0,403
Tensi : Sistolik	120,25 ± 8,32	118,50 ± 9,75	0,391
Diastolik	78,50 ± 4,83	75,55 ± 5,48	0,013
Hb (gr %)	11,048 ± 0,618	11,230 ± 0,739	0,234
Gravida	1,83 ± 0,87	1,60 ± 0,78	0,228
Paritas	0,68 ± 0,66	0,55 ± 0,75	0,43

Tekanan darah diastolik mempunyai perbedaan yang bermakna secara statistik. Secara klinis adalah sama diantara kedua kelompok perlakuan.

Berat badan penderita pada penelitian ini tidak dimasukkan dalam karakteristik karena terdapat kesulitan melakukan penimbangan berat badan pada saat pasca persalinan.

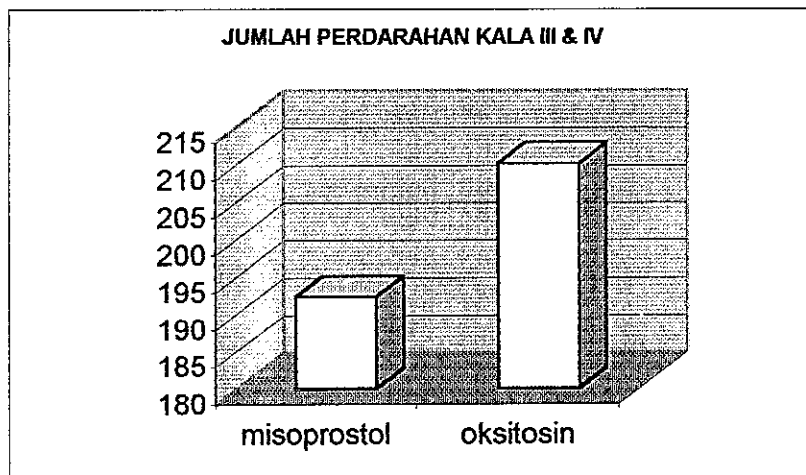
5.2 Jumlah perdarahan kala III dan IV.

Jumlah perdarahan selama kala III dan IV pada pemberian misoprostol sebanyak 192,40 ml dan pada pemberian oksitosin 210,13 ml mempunyai perbedaan yang tidak bermakna secara statistik. Secara klinis misoprostol mempunyai jumlah perdarahan yang lebih sedikit (± 18 ml) dibanding oksitosin. Secara klinis tidak bermakna. Kedua kelompok sama.

Tabel 2. Jumlah perdarahan kala III dan IV menurut jenis uterotonika

Karakteristik	Kelompok		p
	Misoprostol	Oksitosin	
Jumlah perdarahan	192,40 ± 76,66	210,13 ± 61,86	0,259

Uji t, bermakna nilai $p \leq 0.05$



Gambar 6. Jumlah perdarahan kala III dan IV menurut jenis uterotonika.

Terdapat 1 kasus pada kelompok oksitosin yang memerlukan uterotonika tambahan, sedangkan pada kelompok misoprostol tidak memerlukan uterotonika tambahan. Pada kedua kelompok tidak terjadi perdarahan yang lebih dari 500 ml, tetapi terdapat jumlah perdarahan yang cukup banyak pada oksitosin yaitu sebanyak 425 ml sehingga diberikan uterotonika tambahan.

5.3 Waktu timbulnya kontraksi

Waktu timbulnya kontraksi setelah pemberian oksitosin atau misoprostol pada penelitian ini, ternyata misoprostol lebih cepat timbul kontraksi dibanding oksitosin (1,405 menit dan 2,065 menit). Levene's test menunjukkan bermakna

0.12 , dan p untuk t test 0.000. Ini menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Secara klinik bahwa misoprostol mempunyai waktu timbulnya kontraksi yang lebih pendek ($\pm 0,658$ menit) dibanding oksitosin. Secara klinis tidak bermakna. Kedua kelompok sama dalam waktu timbulnya kontraksi.

Hal ini tidak sesuai dengan sifat farmakologis dari oksitosin yang mempunyai *onset of action yang cepat* . Korelasi Pearson antara jumlah perdarahan dan lamanya timbul kontraksi untuk semua kasus menunjukkan tidak berhubungan ($p = 0,158$).

Tabel 3. Lama timbulnya kontraksi menurut jenis uterotonika

Karakteristik	Kelompok		p
	Misoprostol	Oksitosin	
Lama timbulnya kontraksi (menit)	1,405 \pm 0,408	2,063 \pm 0,632	0,000

5.4 Efek samping dari misoprostol dan oksitosin.

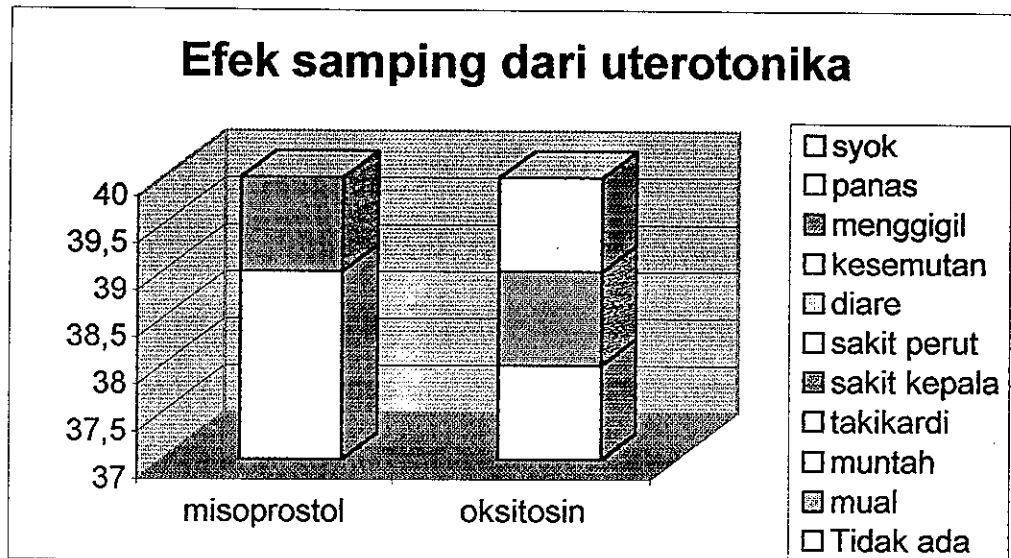
Efek samping yang diidentifikasi pada kedua kelompok penelitian secara statistik berbeda tidak bermakna. Kejadian efek samping pada pemberian oksitosin lebih banyak dibanding pada kelompok misoprostol. Pada kelompok oksitosin kejadian efek samping lebih banyak dalam hal terjadinya sakit perut (2,5%), sedangkan kejadian efek samping mual pada kedua kelompok adalah sama (2,5%). Secara klinis tidak bermakna. Kedua kelompok adalah sama.

Tabel 4. Efek samping dari misoprostol dan oksitosin yang dinilai sampai 2 jam pasca persalinan

Karakteristik	Kelompok			
	Misoprostol		Oksitosin	
	Jumlah	Persen	Jumlah	Persen
Tidak ada	39	97,75%	38	95%
Mual	1	2.5%	1	2.5%
Muntah	-	-	-	-
Takikardi	-	-	-	-
Sakit kepala	-	-	-	-
Sakit perut	-	-	1	2.5%
Diare	-	-	-	-
Kesemutan	-	-	-	-
Menggigil	-	-	-	-
Panas	-	-	-	-
Syok	-	-	-	-

Tabel 5. Efek samping dari misoprostol dan oksitosin yang dinilai sampai 2 jam pasca persalinan

Efek samping	Misoprostol	Oksitosin	p
Tidak ada efek samping	39	38	p = 0,63
Mual	1	1	
Sakit perut	0	1	



Gambar 7. Efek samping dari misoprostol dan oksitosin.

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 80 pasien yang memenuhi kriteria penelitian di Ruang Bersalin Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr.Kariadi dari bulan Januari 2003 sampai dengan Maret 2003 dari 249 persalinan dan jumlah sampel terpenuhi serta tidak ada yang dieksklusi

Berdasarkan jenis obat uterotonika yang diberikan yang diberikan, sampel penelitian dibagi atas 2 kelompok penelitian yaitu :

- 40 orang menerima misoprosol 600 µg perrektal
- 40 orang menerima injeksi oksitosin 10 IU intra muskular sebagai kelompok kontrol.

Ditinjau dari variabel umur ibu, tekanan darah sistolik, gravida, paritas, hemoglobin pada kedua kelompok sama, sehingga analisis berikutnya laik untuk diperbandingkan.

6.1 Jumlah perdarahan pasca persalinan sampai dengan kala IV

Penilaian efektivitas obat uterotonika pada penelitian ini salah satunya didasarkan pada angka kejadian perdarahan pasca persalinan dan jumlah perdarahan yang terjadi pada kedua kelompok. Dengan kesetaraan karakteristik sampel penelitian pada kedua kelompok, dan hanya berbeda pada pemberian jenis obat profilaksis yang digunakan, maka secara garis besar dapat dikatakan bahwa bila ada perbedaan dalam jumlah perdarahan yang terjadi, hal ini menunjukkan efek dari kerja obat yang diberikan.

Disebutkan bahwa rata-rata kehilangan darah persalinan per vaginam adalah 500 ml ³¹. Namun upaya untuk mengurangi jumlah kehilangan darah pada persalinan terus dilakukan dalam berbagai penelitian. Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa dengan penatalaksanaan aktif kala III dapat mengurangi perdarahan pasca persalinan ^{12,2328}.

Efektifitas uterotonika juga dapat dilihat dari jumlah perdarahan sampai dengan kala IV, seperti tampak pada tabel 2 yang menunjukkan jumlah perdarahan ternyata lebih sedikit pada kelompok perlakuan dengan misoprostol 600 µg perrektal (192.40 ml). Hal ini berbeda tidak bermakna secara statistik dengan kelompok kontrol.. Secara klinis sama Angka kejadian perdarahan pasca persalinan pada kelompok misoprostol lebih kecil (± 18 ml) dibandingkan kelompok oksitosin . Secara klinis jumlah perdarahan pada kedua kelompok sama. Misoprostol mempunyai kelebihan dalam hal pemberian, penyimpanan yang mudah serta stabil pada suhu ruangan maka pemberiannya dianjurkan bila tidak ada oksitosin yang tersedia , karena ternyata sama efektifnya dengan oksitosin.

Terdapat 1 kasus pada kelompok oksitosin yang memerlukan uterotonika tambahan, sedangkan pada kelompok misoprostol tidak memerlukan uterotonika tambahan. Pada kedua kelompok tidak terjadi perdarahan yang lebih dari 500 ml, tetapi terdapat jumlah perdarahan yang cukup banyak pada oksitosin yaitu sebanyak 425 ml sehingga diberikan uterotonika tambahan. Pada kasus ini dipertimbangkan diberikan uterotonika tambahan karena jumlah perdarahan yang cukup banyak , walaupun belum melebihi 500 ml tetapi kontraksi uterus yang kurang baik sehingga diputuskan diberikan tambahan uterotonika.

Misoprostol memiliki efek sitoprotektif (yang merupakan indikasi terapi) dan efek samping diare, nyeri perut dan uterotonika. Efek-efek ini terjadi berdasarkan kontak dari zat aktif dengan reseptor secara topikal dan sistemik pada organ-organ yang terkait. asam⁴⁴. Misoprostol bersifat agonis, antagonis atau keduanya terhadap prostaglandin endogen, dengan mencegah pelepasan sitokin merusak jaringan dan mediator peradangan serta menjaga homeostasis. Misoprostol dalam kadar rendah (10^{-6} M) menekan stimulasi interleukin (IL-1, IL-6, IL-8), tromboksan B₂, γ -interferon, produksi superoksida dan TNF, serta merangsang pembentukan 6-keto-prostasiklin^{44,55}.

Sampai sekarang literatur mengenai cara kerja misoprostol untuk pencegahan perdarahan pasca persalinan masih terbatas. Pada pemakaian per oral, efek didapatkan secara sistemik untuk mencapai reseptornya di uterus sedangkan pada pemakaian secara vaginal memberikan efek secara topikal. Pada pemakaian misoprostol secara rektal, obat akan diserap melalui mukosa rektal dan akan masuk ke sirkulasi darah tubuh, sehingga uterus akan berkontraksi (target organ) melalui peningkatan hubungan kesenjangan (*gap junction*) dan peningkatan kadar Ca⁺⁺ intraseluler, peningkatan reseptor oksitosin, peningkatan actin-miosin sehingga terjadi kontraksi miometrium^{37-38,44-45}.

Pada penelitian di Bandung yang menggunakan uji klinik acak terhadap pasien yang bersalin di RSUP Dr. Hasan Sadikin, yang akan mendapat tindakan profilaksis dalam penatalaksanaan kala III persalinan. Dalam penelitian tersebut membandingkan pemberian misoprostol 400 μ g, 600 μ g perrektal dibandingkan pemberian oksitosin 10 U IM terhadap 120 orang wanita hamil aterm tanpa

penyulit dan dibagi dalam tiga kelompok penelitian, masing-masing 40 orang. Jumlah kehilangan darah sampai dengan kala IV didapatkan paling sedikit pada kelompok yang menggunakan misoprostol 600 µg perrektal sebagai uterotonika profilaksis, dan paling banyak didapatkan pada kelompok oksitosin. Hal ini sama dengan hasil yang didapatkan pada penelitian kami, tapi angka kejadian perdarahan pasca persalinan pada penelitian di Bandung didapatkan lebih banyak yaitu masing-masing 5% untuk kelompok misoprostol 400 µg dan oksitosin 10 IU intramuskular, dan tidak didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dengan misoprostol 600 µg perrektal sedangkan pada penelitian ini didapatkan angka perdarahan 2,5%²³.

Pada penelitian kami pengukuran perdarahan didasarkan pada jumlah darah yang ditampung setelah bayi lahir sampai 2 jam pasca persalinan kemudian diukur dengan gelas ukur dan ditambahkan dengan berat kasa sebelum dan sesudah dipakai. Disadari pengukuran perdarahan ini mempunyai keterbatasan dalam mengukur perdarahan, terutama bila darah mengenai kain steril yang diletakkan di bawah bokong.

Penelitian pada tahun 1998 telah membandingkan pemakaian misoprostol untuk penatalaksanaan persalinan kala III dibanding plasebo. Pada penelitian di Afrika Selatan tersebut menggunakan uji klinik acak pada 550 penderita. Pada pemberian misoprostol secara rektal dengan dosis 400 µg, didapatkan perdarahan ≥ 1000 mL pada kelompok misoprostol 4,8% dan pada plasebo 7% (tidak bermakna), dan pemakaian oksitosin juga berbeda tidak bermakna dari kedua

kelompok yaitu 3,3% pada kelompok misoprostol dan 4,7% pada kelompok plasebo¹.

Dilihat dari jumlah perdarahan ternyata pada penelitian di RSUP Dr.Kariadi Semarang, jumlah perdarahannya lebih sedikit dibandingkan pada penelitian di Afrika Selatan . Keadaan ini tidak dapat dibandingkan karena jumlah sampel yang digunakan pada penelitian di Afrika Selatan ini lebih banyak dan dosis yang digunakan lebih sedikit serta penelitian tersebut membandingkan dengan plasebo.

Penelitian di Turki, yang merupakan suatu uji klinik acak pada 1603 wanita yang dalam 4 group : membandingkan pemberian oksitosin 10 IU dengan misoprostol peroral , misoprostol peroral, oksitosin 10 IU , oksitosinn 10 IU dengan metil ergometrin dalam mencegah perdarahan pasca persalinan didapatkan hasil misoprostol saja kurang efektif dibandingkan oksitosin dan metil ergometrin⁶⁶ . Dibandingkan dengan penelitian kami , *design* penelitiannya menggunakan metode yang sama tetapi jumlah sampel penelitian kami jauh lebih sedikit serta pada penelitian di Turki digunakan kombinasi misoprostol dan metilergometrin dalam mengurangi jumlah perdarahan dibandingkan dengan oksitosin 10 IU , sehingga pada hasil akhir didapatkan penggunaan misoprostol saja kurang efektif dibandingkan dengan kombinasi oksitosin dengan metilergometrin.

Pada *survey International* yang dilakukan di 15 Universtas yang merupakan pusat pendidikan Obstetri di 10 negara berkembang tentang penanganan kala III persalinan dengan beberapa variasi pada 452 persalinan . Penelitian ini merupakan suatu *survey cross sectional* dan didapatkan kesimpulan

bahwa oksitosin adalah lebih efektif dibandingkan dengan misoprostol dalam mengurangi jumlah perdarahan. Hal ini berbeda dengan penelitian yang telah kami lakukan dimana misoprostol sama dibandingkan oksitosin dalam mengurangi jumlah perdarahan. Design yang digunakan pada survey International adalah *cross sectional* , populasi sampel mencakup banyak negara dan jumlah sampelnya lebih banyak yang bila dibandingkan dengan penelitian yang digunakan pada penelitian kami yang masih kurang dalam hal jumlah sampel dan populasinya walaupun masih lebih unggul pada metode penelitian.

6.2 Efek samping

Dalam hal efek samping (tabel 4) yang dinilai terutama adalah kejadian hiperstimulasi pada rangsangan saluran pencernaan, dan sakit kepala. Terdapat 1 kasus (2.5%) pada kelompok misoprostol mengeluh mual dan kelompok oksitosin 1 kasus mengeluh mual (2.5%) dan 1 sakit perut (2.5%). Keadaan rangsangan saluran cerna tersebut dapat diatasi dengan pemberian obat simtomatis. Efek samping mual yang didapatkan pada penelitian kami bisa saja dirasakan sebagai nyeri perut akibat kontraksi yang sulit dibedakan oleh pasien. Efek samping mual bisa disebabkan karena pasien yang tidak makan selama proses persalinan. Pada penelitian sebelumnya dengan pemberian misoprostol 400 µg perrektal pada 550 penderita uji klinik acak ditemukan efek samping muntah (0,37%), nyeri perut ringan (0,37%), menggigil (2,9%)¹. Hal ini berbeda dengan penelitian ini yang mendapatkan efek samping mual yang lebih tinggi.

Pada penelitian di Surabaya yang dilakukan penelitian pada 194 penderita dengan menggunakan metode *cross sectional* ditemukan komplikasi menggigil

(3%), dan nyeri perut ringan (1%)¹⁵ pada penggunaan misoprostol 600 µg dan tidak ditemukan komplikasi pada penggunaan oksitosin. Ini berbeda dengan hasil penelitian kami, hal ini bisa karena jumlah sampel yang digunakan pada penelitian kami lebih sedikit.

Pada penelitian di Bandung yang menggunakan uji klinik acak pada 40 penderita yang menggunakan misoprostol 600 µg ditemukan mules (5%) dan sakit kepala (2,5%) dan efek samping mual (7,5%), mules (5%) dan sakit kepala (2,5%) pada penggunaan oksitosin²³. Hal ini sama dengan yang ditemukan pada penelitian kami bahwa terdapat lebih sedikit komplikasi pada penggunaan misoprostol dibanding oksitosin. Kejadian efek samping pada penelitian ini umumnya lebih kecil daripada penelitian yang lain, kemungkinan pada penelitian lain mempunyai pengawasan dan penggunaan alat monitor yang lebih baik dan jumlah sampel yang lebih besar.

6.3 Keadaan persalinan kala III

Efektifitas obat uterotonika profilaksis dapat ditinjau dari jumlah perdarahan pada kala III dan kala IV, onset obat serta ada tidaknya kontraksi rahim yang buruk, sehingga untuk itu diperlukan obat uterotonika tambahan yaitu oksitosin 20 IU perinfus dan metil ergometrin 0.2 mg injeksi intramuskular.

Seperti tampak pada tabel 2, pada misoprostol 600 µg perrektal didapatkan jumlah perdarahan yang lebih sedikit dibanding kelompok kontrol. Namun berdasarkan onset obat pada masing-masing kelompok yang dapat diukur dari timbulnya kontraksi, tampak misoprostol mempunyai onset yang paling cepat

Hal ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan oksitosin mempunyai onset yang cepat yaitu 2,5-5 menit^{16,23}. Pada penelitian ini onset kerja obat dinilai dengan timbulnya kontraksi setelah pemberian obat dengan palpasi pada dinding perut, dan hal ini mungkin merupakan kelemahan pada penelitian ini karena timbulnya kontraksi yang dinilai hanya berdasarkan palpasi yang mempunyai subjektifitas yang tinggi. Timbulnya kontraksi pada uterus, juga karena tindakan *massage* uterus yang merupakan bagian dari penanganan kala III.

6.4 Pemilihan obat

Pada penelitian ini, dibandingkan obat yang diberikan secara perrektal dengan pemberian injeksi yaitu misoprostol 600 µg perrektal dan oksitosin 10 IU intramuskular. Pilihan ini didasarkan pada keinginan untuk mencari uterotonika yang efektif dan aman untuk pencegahan perdarahan pasca persalinan, dengan harga relatif murah, dan mudah didapat.

Dosis obat dipengaruhi oleh berat badan, luas permukaan tubuh dan usia. Dosis misoprostol yang dianjurkan adalah 200 µg diberikan 4 kali sehari untuk profilaksis ulcus gastritis. Pada penelitian ini penimbangan berat badan tidak dilakukan karena terdapat kesulitan penimbangan berat badan pada saat persalinan dan dosis misoprostol yang diberikan didasarkan pada dosis obat yang telah digunakan pada penelitian sebelumnya.

Pada saat ini tablet misoprostol 200 µg dijual di apotik dengan harga berkisar antara @Rp 7.000 - Rp 12.000,- sedangkan oksitosin injeksi dijual dengan harga Rp 7.000 - Rp 8.000,-/ ampul dan harga *sput disposable* antara Rp

3.000 - Rp 4.000,-/unitnya. Disamping itu pula cara pemberian injeksi oksitosin perlu ketrampilan khusus.

Apabila ditinjau dari segi ekonomis dan biaya, penggunaan misoprostol perrektal lebih mahal daripada oksitosin intramuskular, tapi misoprostol mempunyai beberapa keuntungan yaitu : lebih praktis dalam cara pemberian, penyimpanannya mudah, dan tidak perlu keahlian dalam hal pemakaian.

Berdasarkan hasil penelitian ini, uterotonika misoprostol 600 µg perrektal sama efektifitasnya dibandingkan oksitosin intramuskular. Walaupun efektifitasnya sama dengan oksitosin intramuskular, namun unggul dalam hal kepraktisan cara pemberian dan lebih menyenangkan pasien karena tidak harus disuntik, lebih mudah disimpan dan lebih tahan lama.

BAB VII

SIMPULAN

1. Pemberian misoprostol 600µg perrektal sebagai uterotonika profilaksis dalam penatalaksanaan aktif kala III sama efektif dalam mengurangi jumlah perdarahan dan kejadian perdarahan pasca persalinan.
2. Efek samping pada kelompok misoprostol sama dengan kelompok oksitosin.

BAB VIII

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, kiranya penggunaan misoprostol untuk profilaksis perdarahan pasca persalinan dapat menjadi alternatif pada penatalaksanaan aktif kala III karena efektifitasnya sama dengan oksitosin 10 IU intramuskular dan memiliki kelebihan dalam hal pemberian, penyimpanan yang mudah serta stabil pada suhu ruangan .

Untuk selanjutnya, dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui khasiat misoprostol 600µg perrektal pada ibu bersalin yang mempunyai risiko perdarahan pasca persalinan seperti : grandemultipara, kehamilan kembar, hidramnion, preeklampsia, perdarahan antepartum juga untuk mengetahui khasiat misoprostol terhadap ASI.

Perlu kiranya dilakukan penelitian *Randomised Clininical Trial* untuk mengidentifikasi kombinasi obat yang terbaik, cara pemberian dan dosis untuk penanganan perdarahan pasca persalinan serta penelitian lanjutan tentang penggunaan misoprostol 800 µg perrektal untuk terapi perdarahan pasca persalinan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bamigboye A, Hofmeyr J, Merrel DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage : A placebo-controlled trial. *Am.J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 1043-6.
2. Biro Statistik Propinsi Jawa tengah. Survey Demografi dan Kesehatan Indonesia . Semarang : 2002.1-2.
3. Jumlah Perdarahan Proyek Peningkatan Pelayanan Kesehatan Masyarakat Propinsi Jawa tengah 1999. Kanwil Dep-Kes.Propinsi Jawa tengah. Din.Kes. Propinsi Jawa tengah . Semarang : 2000. 1-74.
4. Festin MR, Lumbiganon P, Tolosa JE, Finney KA, Ba-Thike K, Pramono N, et al. International survey on variations in practice of the management of the third stage of labour. *Bulletin of the Worl Health Organization* 2003 ; 81: 1-6.
5. Arias F. Postpartum complication. In : Arias F. *Practical Guide to high-risk pregnancy and delivery*. Second ed. St. Louis Missouri : 1993 .p 433-40.
6. Stili DK. Post partum hemorrhage and problems of the third stage. In : James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High risk pregnancy, management option*. London : WB Saunders Company; 1994 . p 1167-81.
7. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno K, Gilstrap LC, Hanskins AD, et al. Conduct of normal labor and delivery. In : *Williams Obstetrics*. 20th ed. USA : Appleton & Lange; 1997 .p 327-341.
8. Sarwono P. Gangguan dalam kala III persalinan . Dalam : Sarwono P. *Ilmu kebidanan*. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 1997 . 604-11.
9. Syamsul B. Kematian maternal oleh karena perdarahan post partum. (Tesis). Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang : 1993.5-40.
10. Wahdi, Suhartono A, Praptohardjo U. Kematian maternal di RSUP Dr.Kariadi Semarang Tahun 1996-1998. *Kumpulan Naskah Lengkap POGI Semarang*. Pertemuan Ilmiah Tahunan XI POGI; Semarang:1999.1-3.

11. Soejoenoes A, Sayid S. Kesejahteraan Ibu di Indonesia. Bandung : BKS Penfin ;1990 . 1-39.
12. Saifudin AB, Adriaanz G, Gulardi HW, Waspodo J.Buku acuan nasional pelayanan kesehatan maternal dan neonatal. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2000.171-83.
13. Saifudin AB, Biran A, Gulardi HW, Waspodo J.Buku panduan praktis pelayanan kesehatan maternal dan neonatal. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2002.N19-21,M25-32.
14. Prevendiville WJ, Elboume DR, McDonald S. Active versus expectant management of third stage of labour. In: Bamigboye A,Hofmeyr J, Merrel DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage : A placebo-controlled trial.Am.J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 1043-6.
15. Suwardi, Waspodo J, Hermanto TJ. Perbandingan manajemen aktif persalinan kala III antara oksitosin intramuskular dengan misoprostol per rectal. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Surabaya. Pertemuan Ilmiah Tahunan XII POGI: Bali ; 2000.6-14.
16. Setiawati A, Zunida SB, Suyatna FD. Pengantar farmakologi. Dalam : Farmakologi dan terapi. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.Edisi 4. Jakarta : 1995 .1-7.
17. Chong YS, Chua S, El Refaey, Choo WL, Chanrachakul B, Tai BC,et al. Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral misoprostol and intramuscular syntometrin. Br J Obstet Gynaecol 2001 ; 108 : 41-7.
18. El Refaey H, O'Brien P, Morofa W, Walder J, Rodeck C. Use of misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. Br J Obstet Gynaecol 1997 ;104 : 336-9.
19. Yanti A, Wibowo N, Gulardi H. Efektifitas misoprostol dan ergometrin oral sebagai uterotonika profilaksis dalam penatalaksanaan aktif kala III persalinan. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Jakarta. Pertemuan Ilmiah Tahunan XI POGI. Semarang : 1999. 1-10

20. Nissen CH, Misoprostol (Cytotec ®) preclinical and clinical review. Illinois : Phsyicians and Scientists Publishing Co Inc :1990 . 17-48.
21. Broekhuizen Frederik F. Use of misoprostol for the management of bleeding in early pregnancy. 2001. [http : // www. Reproline. Jhu. Edu / English / 2 mnh / 2pa/ pac proc / broek 2. htm](http://www.Reproline.Jhu.Edu/English/2mnh/2pa/pacproc/broek2.htm)
22. El Refaey H, O'Brien , Pnooh R, Abdalla , Geary M, Walder J,et al. The misoprostol third stage of labour study : a randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standart management. . Br J Obstet Gynaecol 2000 ; 107 : 1104-10.
23. Setiawan A. Perbandingan efektifitas tablet misoprostol perrektal dengan injeksi oksitosin intramuskuler sebagai uterotonika profilaksis perdarahan pascalin. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Bandung. Pertemuan Ilmiah Tahunan XIII POGI; Bali : 2001.1-63.
24. Sanches-Ramos L.. Kaunitz AM, Delvalle I, Schroeder PA, Briones DK. Labour induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin : A randomised trial. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 332-6.
25. Sumapradja S. Rawat jalan kesehatan ibu. Pidato pengukuhan diucapkan pada upacara penerimaan jabatan sebagai guru besar tetap dalam Ilmu Kebidanan dan Kandungan pada FK Universitas Indonesia, Jakarta, 1988 .1-23.
26. Saifudin AB, Danakusuma M, Widjayakusumah Md, Bramantyo L, Wishuwardhani Sd. Angka Kematian Ibu di Indonesia. Dalam : Modul "Safe Motherhood". Jakarta : 1997.10-17.
27. Khan G. Controlled cord traction versus minimal intervention techniques in delivery of placenta : A randomised controlled trial : seventeenth annual meeting of society of perinatal obstetricians, Anaheem, California : 1997.15-23.
28. Roger SJ, Wood J, Mc Candlish R, Ayers S, Truesdale A, Elbourne D. Active versus expectant managenent of third stage of labour : the Hinchingsbrooke randomised controlled trial : Lancet 1998 ; 693-9.

29. Soriano D. A prospective cohort study of oXytosin plus ergometrin compared oxytosin alone for prevention of postpsrtum haemorrhage. Br. J. Obstet Gynecol 1996 ; 103 : 1068-73.
30. O'brien P, Refaey H, Gordon A, Geary M, Roddeck CH. Rectally administered misoprostol for treatment of postpartum haemorrhage unresponsive to oxytocin snd ergometrine : A descriptive study. Obstet Gynecol 1996 ; 92 : 212-4.
31. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno K, Gilstrap LC,Hanskins AD,et al. Parturition. In : Williams Obstetrics. 20th ed. USA : Appleton & Lange,1997 . p 261-306
32. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno K, Gilstrap LC,Hanskins AD,et al. Partus : Proses-proses biomolekuler dan fisiologi.Dalam : Williams Obstetrics. 18th ed. Jakarta : EGC; 1995 .243
33. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno K, Gilstrap LC,Hanskins AD,et al. Obstetrical hamorrhage. In : Williams Obstetrics. 20th ed. USA : Appleton & Lange;1997 . 761-79.
34. Inch S. Physiology of thrist stage of labour. Dalam : Setiawan A. Perbandingan efektifitas tablet misoprostol perrektal dengan injeksi oksitosin intramuskuler sebagai uterotonika profilaksis perdarahan pascasalin. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Bandung. Pertemuan Ilmiah Tahunan XIII POGI. Bali : 2001.57-8.
35. Beecham CT, An analysis of death from postpartum haemorrhage. Dalam : Setiawan A. Perbandingan efektifitas tablet misoprostol perrektal dengan injeksi oksitosin intramuskuler sebagai uterotonika profilaksis perdarahan pascasalin. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Bandung. Pertemuan Ilmiah Tahunan XIII POGI. Bali : 2001.1-3.
36. Begley CM. A comparison of "active" and "physiological" management of third stage of labor. Midwifery 1990 ; 6 : 3-17.
37. Sabrina D, Craigo Peter S, Kapernick. Postpartum hemorrhage & the abnormal puerperium. In : DeCherney AH, Pernoll M. Current Obstetric &

- Gynecologic Diagnosis & Treatment . eighth ed. USA : Appleton & Lange; 1994 .p 574-80.
38. Sudiat M. Pengaruh keadaan kulit ketuban terhadap pemberian infus oksitosin pada inertia uteri (Tesis). Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang : 1989.6-15.
 39. Davies NM, Longstreth J, Jamail F. Misoprostol therapeutic revisited. Pharmacotherapy 21(1): 60-73, 2001. <http://www.medscape.com/PP/Pharmacotherapy/2001/v21.n01/pharm2101.10.davi/pharm2101.10.davi-1.html>
 40. El-Mowafi DM. Ecbolics (uterine stimulants). Hhttp://MatWeb/Obstetrics. Simplified. 03.08.99.
 41. Yip SK, Tse AO, Haines CJ, Chung TK. Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy. Obstet Gynecol 2000; 95: 232-5.
 42. El-Mowafi DM, Induction of labour. Hhttp://MatWeb/Obstetrics Simplified.03.08.99.
 43. Ramayanti, Kristanti H. Penggunaan misoprostol dalam bidang obstetric (Tinjauan pustaka). Bagian/SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi. Semarang : 2001.6-16.
 44. Soehartono DS, Akbar N, Hermanto TJ. Perbandingan pematangan serviks menggunakan misoprostol pervaginam dan peroral pada ketuban pecah premature dengan berat janin lebih dari 2000 gram dan skor Bishop kurang dari 5. Maj Obstet Ginekol 2000; 9 : 33-41.
 45. Büscher U, Chen FCK, von Dehn D, David M, Dudenhausen JW. Effects of oxytocin receptor antagonist atosiban on pregnant myometrium in vitro. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 117-21.
 46. Brunton LL. Drug affecting Gastrointestinal function. In : Goodman and Gilman's. The Pharmacological basic of therapeutics. Singapore.1992 . 497-9

47. Suharsono. Penggunaan misoprostol di bidang obstetri. Dalam :Simposium obstetri modern. Bagian/SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi. Semarang: 2003 . 40-7.
48. Goharkhay N, Wing DA, Pan V, McCausland V, Hanna M, Naidhu YM,et al. The expression of EP3-6 and inducible nitric oxide synthase messenger RNA are correlated in pregnant and misoprostol-trated but not in nongravid or menopausal myometrium. Am J Obstet Gynecol 2002 ;186:1202-6.
49. Ramsey PS, Eamin KD. Misoprostol, a prostaglandin E₁ analog, for prelabour ripening of the unfavourable uterine cervix. Fetal Maternal Med Rev. 1996 ; 8: 217-27.
50. Priyadi A. Perbandingan hasil guna dan keamanan misoprostol dengan oksitosin untuk induksi persalinan (Tesis). Laboratorium / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada - RSUP Dr. Sarjito. Jokjakarta : 1999. 1-17
51. Yanis SM. Perbandingan keberhasilan misoprostol dan tetes oksitosin untuk induksi persalinan pada kehamilan lewat bulan. (Tesis). Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang : 2002. 6-55
52. Malahyde information systems. Indications contra-indications dosage side effects pregnancy overdose identification Patient information .Cytocec tablets . South Africa: 2000.p 1-3.
53. Caliskan E,Dilbaz B, Meydanli M, Özturk N, Narin MA,Haberal A. Oral misoprostol for third stage of labor : A Randomized Controlled Trial.The American Obstetricians and Gynecologists 2003 ; 101 : 921-28.
54. Winter JC. Routes of administration. In : Smith CM,Reynard AM. Textbook of Pharmacology. Philadelphia : W>B>Sounders company ; 1992. p 31-6.

55. Holzman C, Jetton J, Siler-Kohdr T, Fisher R, Rip T. Second trimester corticotropin – releasing hormone levels in relation to preterm delivery and ethnicity. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 657-63.
56. DiPiro JT, Talbert R, Hayes P, Yee GC, Posey LM. *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach*. New York , 1990 .p 22-4.
57. Refaey H. Early abortion induction by combination of mifepristone and misoprostol : a comparison between two dose regimens of misoprostol and their effect on blood pressure. *Br.J. Obstet Gynecol* 1994 ; 101 : 792-6.
58. Creinin et al. A randomised trial comparing misoprostol three and seven days after methotrexate for early abortion. *Am.J. Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1578-84.
59. Windrim R, Bennett K, Maundle W, Young DC. Oral administration of misoprostol for labor induction.: A randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997 ; 89 : 392-97.
60. Bugalho A. et al. Induction of labor with intra vaginal misoprostol in intra uterin fetal death. *Am.J. Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 538-41.
61. Fletcher HM. Mitchel S, Frederick J, Simeon D, Brown D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor inducing agents. *Obstet Gynecol* 1994 ; 83 : 244-7.
62. Ngai SW, To WK, Lao T, HoPC. Cervical priming with oral misiprostol in prelabor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 923-6.
63. Lokugamage AU, El refaey H, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Current Opion in Obstetrics and Gynecology* 2003 ; 15 : 513-18
64. Martindale RJE. *The extra pharmacopoeia*.thirtieth edition. London : The pharmaceutical Press ;1993 . p 1157-8.
65. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, Gelbart RR. A randomised plasebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labor. *Br.J. Obstet Gynecol* 1998 ; 105 : 971-5.

66. Surbek DV, Peter M, Hosli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of Labor : A randomised placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94 :255-8.
67. Calliskan E, Meydanli M, Dilbaz B, Aykan B, Sonmezer M, Haberal A. Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor ? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1038-45.
68. O'Brien P, El Refaey, Gordon A, Geary M, Roddeck CH. Rectally administered misoprostol for treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrin : A descriptive study . *Obstet Gynecol* 1998 ; 92 : 212-4.
69. Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomised trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. *Am.J. Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 1039-44.
70. Lamenshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Metode statistik untuk penentuan sampel. Dalam : Pramono D, Kusnanto H editors. *Besar sampel dalam penelitian kesehatan*. Yogyakarta : Gajah mada University press ; 1997 . 51-2.